

LE TRAITEMENT CONSERVATEUR DU CANCER DU SEIN A GENEVE (étude de 67 cas traités de 1964 à 1977)

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Elisabeth HOLZNER

de

VIENNE (Autriche)

Thèse No 3747

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de radiologie

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Jean-Pierre PAUNIER

LE TRAITEMENT CONSERVATEUR DU CANCER DU SEIN A GENEVE

(étude de 67 cas traités de 1964 à 1977)

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Elisabeth HOLZNER

de

VIENNE (Autriche)

Thèse No 3747

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1979

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Jean-Pierre Paunier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 21 mai 1979

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3747



Je désire exprimer ici ma profonde reconnaissance au professeur Jean-Pierre Paunier, qui a su par son expérience m'initier à ce travail et qui, par ses précieux conseils et encouragements, m'a permis de réaliser cette thèse.

A MES PARENTS

A MON FILS

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
BUT DU TRAVAIL	3
GENERALITES	5
1) Méthodes du traitement conservateur	5
2) Technique radiothérapique	8
ANALYSE DES DOSSIERS	9
FOLLOW-UP DES PATIENTES	19
1) Survie globale	21
2) Les récides loco-régionales	22
3) Les métastases	24
RESULTATS	
1) Survie à 5, 7, 10 ans	26
2) Résumé de la survie détaillée pour chaque année de la période d'observation	29
RESULTAT ESTHETIQUE DU TRAITEMENT CONSERVATEUR	31
REVUE DE LA LITTERATURE	35
— note sur les essais thérapeutiques actuels	41
CONCLUSIONS	42
BIBLIOGRAPHIE	45

INTRODUCTION

Une femme sur 18 est atteinte de cancer du sein. En dépit de cette incidence élevée, le mode de traitement est encore loin de faire l'unanimité. Il convient de se référer aux réunions de spécialistes (chirurgiens, gynécologues, radiothérapeutes) consacrées à ce sujet, réunions qui remportent le plus vif succès dans la mesure où s'affrontent des personnalités distinguées qui défendent souvent avec brio leurs idées et où le praticien a aussi son mot à dire. Les participants se séparent en général satisfaits après que le président de session ait mis tout le monde d'accord en exprimant le vœu (et en celà il est approuvé sans réserve par la totalité de l'assistance) que des initiatives soient prises à l'échelon national ou international pour apporter le plus rapidement possible une réponse non équivoque aux nombreux problèmes que pose le traitement du cancer du sein. Chacun a conscience du fait que seuls des essais randomisés sur une large échelle apporteraient des lumières nouvelles incontestables. Cependant, on sait, sans vouloir toujours le souligner trop clairement, que pour apprécier de manière définitive les thérapeutiques des cancers du sein, un délai de 10 ans au moins est nécessaire.

S'il a été prouvé que le traitement en général est dans l'ensemble bénéfique à la survie, il est loin d'être démontré que tel ou tel traitement est supérieur à un autre. A l'époque héroïque où seul le chirurgien offrait une chance de survie aux malades atteintes de cancer, Halsted avait parfaitement raison de proposer une éradication aussi large que possible de la tumeur et de ses ganglions satellites axillaires. En effet, si la survie est conditionnée par les métastases à distance, l'importance du contrôle local de la maladie n'est plus à souligner. Une malade localement guérie supporte mieux en général l'évolution métastatique qu'une autre malade qui présente en plus des nodules qu'elle peut à tout moment sentir ou voir sur la paroi thoracique. Le contrôle local est amélioré par la radiothérapie pré ou post-opératoire.

Ce n'est que récemment que l'on possède des références chiffrées sur l'effet des radiations en fonction du nombre de cellules tumorales résiduelles. Fletcher a montré qu'une dose de 4500 à 5000 rads en 4 à 5 semaines stérilisait plus de 90% des reliquats infra-cliniques. Pour une tumeur de grandeur donnée, le Halsted a plus de chances d'obtenir un contrôle local qu'une opération plus limitée telle que la mastectomie selon Patey ou la mastectomie simple. Il en résulte qu'une chirurgie limitée doit souvent,

pour obtenir les mêmes résultats qu'une chirurgie large, être suivie d'une radiothérapie post-opératoire, mis à part certains cas particuliers.

Pendant de nombreuses années, l'école genevoise appliquait les règles classiques en matière de cancer du sein : chirurgie élargie suivie de radiothérapie. Dans les années 60, la radiothérapie post-opératoire systématique a fait place à une radiothérapie plus sélective, pratiquée dans le cas où l'on pouvait penser que la fréquence probable des récidives locales justifiait une thérapeutique radiologique adjuvante. Au début des années 70, le Halsted a été battu en brèche et remplacé par l'intervention selon Patey qui laisse en place les muscles pectoraux, opération dont les séquelles fonctionnelles sont moins importantes. Les indications de la radiothérapie post-opératoire sont restées les mêmes, mais on observe dans les cas où elle n'est pas effectuée, une légère recrudescence des récidives locales en raison de la chirurgie plus limitée, ce qui est compréhensible. Lorsque la chimiothérapie adjuvante a pris une place prépondérante à la suite du congrès du cancer à Florence de 1974 (où la radiothérapie a été clouée au pilori) les conceptions se sont modifiées. La chirurgie d'exérèse loco-régionale s'est maintenue, la radiothérapie post-opératoire n'a gardé que de rares indications chez des malades qui ne recevaient pas de chimiothérapie. L'administration de drogues a été pratiquée systématiquement chez toutes les malades qui présentaient des ganglions axillaires positifs et dont on savait que non seulement elles étaient exposées à plus de risques de récidives loco-régionales, mais surtout à des métastases à distance, toujours mortelles à plus ou moins long terme.

Les 10 ans de recul pour juger de cette nouvelle attitude sont loin d'être atteints. Cependant, la fréquence des récidives loco-régionales sous chimiothérapie adjuvante redonne à la radiothérapie une indication nette, même si son influence sur le taux de survie n'est pas apparent au premier abord. Il y a un certain nombre d'années, les médecins ont été confrontés à certaines malades qui refusaient la mutilation que représente la mastectomie et demandaient des traitements moins radicaux. Certains centres ont adopté une attitude tranchée, remplaçant la mastectomie par une tumorectomie suivie de radiothérapie. A Genève, cette pratique a toujours été épisodique; la tumorectomie suivie de radiothérapie n'a jamais représenté le traitement de choix ou une alternative à un traitement plus radical. C'est presque toujours à l'insistance de la malade que le médecin a pratiqué la tumorectomie ou la biopsie-excision.

BUT DU TRAVAIL

Le présent travail a pour but d'analyser ces cas, à vrai dire très disparates, que nous avons traités à Genève entre 1964 et 1977 par chirurgie limitée (biopsie ou tumorectomie) à la suite de l'attitude des malades ou du médecin traitant. Il est évident que si le traitement chirurgical limité suivi de radiothérapie devrait avoir droit de cité chez nous, il faudrait soigneusement en définir les indications et les limites, et bien préciser aussi la technique tant chirurgicale que radiothérapique. Le but de ce travail n'est pas de donner des arguments aux partisans ou aux adversaires de cette technique, il dresse un bilan de ce que nous avons fait, poussés par la nécessité, dans des conditions parfois difficiles où le radiothérapeute aurait souvent préféré une chirurgie plus large.

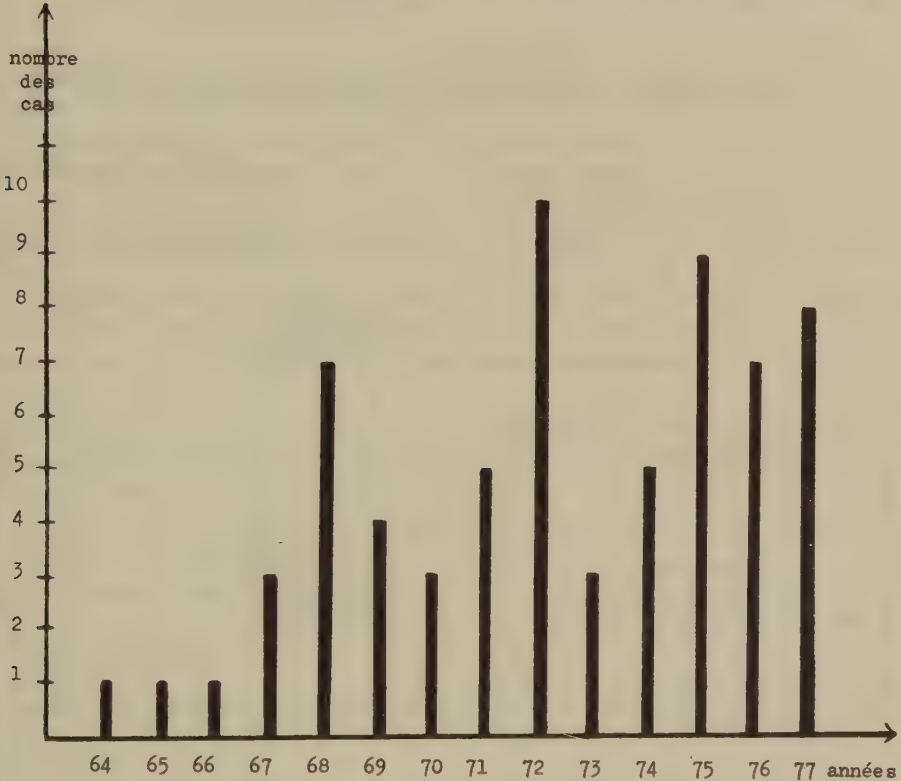
*

*

*

GENERALITES

Figure 1. Répartition des cas traités à Genève entre 1964 et 1977.



On constate depuis 1972 une nette tendance à l'augmentation du nombre des cas traités selon la méthode conservatrice.

1. Méthodes du traitement conservateur

Comme son nom l'indique, le traitement conservateur à visée curatrice évite l'amputation du sein. Il existe différentes possibilités :

A. *Radiothérapie* à visée curatrice, sans chirurgie d'exérèse préalable, après diagnostic cytologique de la tumeur ou biopsie limitée.

B. *Chirurgie limitée, dite conservatrice, et radiothérapie post-opératoire.*
L'intervention chirurgicale limitée peut être :

- soit une tumorectomie
- soit une biopsie-excision locale
- soit encore une mastectomie partielle (excision d'un quadrant)

Un curage axillaire peut être ajouté à ces interventions, radical ou limité à l'étage inférieur de l'aisselle, ainsi qu'une chimiothérapie.

C. *Tumorectomie sans radiothérapie*

Un curage axillaire, un traitement chimiothérapique, peuvent être associés.

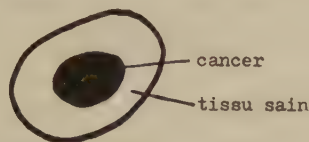
Le tableau 1 indique le nombre des patientes qui ont subi ces diverses modalités thérapeutiques conservatrices.

groupe	méthode du traitement conservateur	nombre des patientes	curage axillaire	hormonothérapie chimiothérapie
1	radiothérapie à visée curatrice	2	0	0
2	tumorectomie biopsie-excision mastectomie partielle et radiothérapie post-op.	62	16	3 cas chimiothérapie 1 cas ovariectomie
3	tumorectomie seule	3	2	0

Tumorectomie — biopsie-excision

Les limites entre tumorectomie et biopsie-excision ne sont pas faciles à établir. Pour décider entre les deux, l'étude du rapport anatomo-pathologique avec examen histologique du nodule tumoral excisé est indispensable.

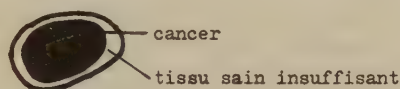
Par *tumorectomie* on entend l'excision du nodule cancéreux du sein en totalité entouré d'une couche de tissu sain sur tout son périmètre.



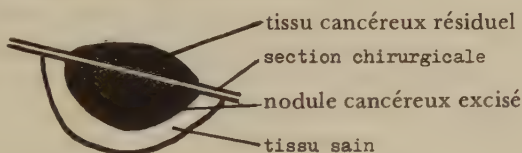
Dans la littérature anglo-saxonne, américaine, la tumorectomie correspond aux termes "lumpectomy, wedge-resection, tylectomy".

Comparée à la tumorectomie, l'excision simple ou *biopsie-excision* se distingue par deux points (après vérification du rapport histologique) :

1) soit excision tumorale sans couche suffisante autour de la tumeur, 1-2 mm, mais avec recoupe chirurgicale en tissu sain ("tumorectomie limitée").



2) soit excision du nodule malin avec tranche de section chirurgicale passant en tissu carcinomateux. Il reste un résidu tumoral dans la chambre de la biopsie ("biopsie-excision incomplète").



Une autre distinction entre tumorectomie et biopsie-excision peut être faite :

Une biopsie-excision est souvent faite à titre diagnostique, p.ex., pour une lésion estimée bénigne. Dans beaucoup de cas elle reste l'unique traitement chirurgical, auquel s'ajoute la radiothérapie post-opératoire, si la patiente refuse une amputation du sein.

Une tumorectomie, dans le vrai sens du terme, est une intervention à planifier avant tout geste chirurgical; elle peut remplacer la mastectomie, mais seulement pour certaines patientes bien choisies, si les *indications* sont bien posées :

- tumeur maligne de petite taille, en dehors de toute poussée évolutive
- tumeur unifocale
- tumeur sans adénopathie axillaire présente

- bilan métastatique à distance négatif
- tumeur sans atteinte du mamelon
- volume du sein petit à moyen (il est techniquement difficile d'irradier correctement un sein volumineux).

2. Technique radiothérapique

La technique des traitements, utilisée à Genève entre 1966 et 1976 a été adaptée de celle décrite par Smith en 1964 (80).

Le sein est traité par des champs tangentiels parallèles opposés couvrant le sein, la paroi thoracique ainsi que la partie inférieure du creux axillaire et la chaîne mammaire interne homo-latérale. Nous avons utilisé une boîte en matière plastique à parois réglables donnant l'intervalle choisi entre les deux portes d'entrée. Cet intervalle peut varier entre 18 et 24 cm, il est en moyenne de 22 cm. Le champ tangentiel interne part du bord contro-latéral du sternum, le champ externe part de la ligne axillaire postérieure. Nous avons choisi une dose de 225 rads au plan médian, avec une irradiation d'un champ par jour. Ces irradiations ont toujours été faites avec un bolus. La dose totale au plan médian qui passe par la partie moyenne du sein est ainsi de 3375 rads en trois semaines. On observe avec cette technique une desquamation humide intense qui guérit complètement en 4 à 6 semaines. On peut reprocher à cette technique une certaine inhomogénéité ainsi qu'un sous-dosage au niveau de la chaîne mammaire interne et de la partie inférieure du creux sus-claviculaire. C'est la raison pour laquelle nous avons pratiquement toujours surdosé ces deux structures en leur ajoutant une dose de 1500 rads en 6 traitements avec les électrons du Bétatron à 12 ou 15 MeV. Ce surdosage a été pratiqué 6 semaines après la fin du traitement principal en raison des réactions cutanées. D'autre part, le creux sus-claviculaire et la partie profonde de l'aiselle sont irradiés par un champ direct à raison de 4000 rads en trois semaines, dose à 5 mm sous la peau, le champ étant adjacent aux deux champs tangentiels mentionnés plus haut.

En calculant la NSD à différents points du volume irradié par les deux champs tangentiels, nous avons trouvé des valeurs qui correspondent à une dose variant de 4 à 5000 rads en 4 à 5 semaines.

Un complément est également donné au lit tumoral, aux électrons du Bétatron, 9 à 15 MeV selon la profondeur de la tumeur, c'est ainsi qu'on donne encore une dose additionnelle de 1500 à 2000 rads en 6 à 8 traitements.

Depuis 1976, nous avons utilisé la technique classique de Fletcher, telle qu'elle est décrite dans son manuel de radiothérapie (36).

ANALYSE DES DOSSIERS

a) âge des patientes (au moment du diagnostic du cancer *) et cycle hormonal

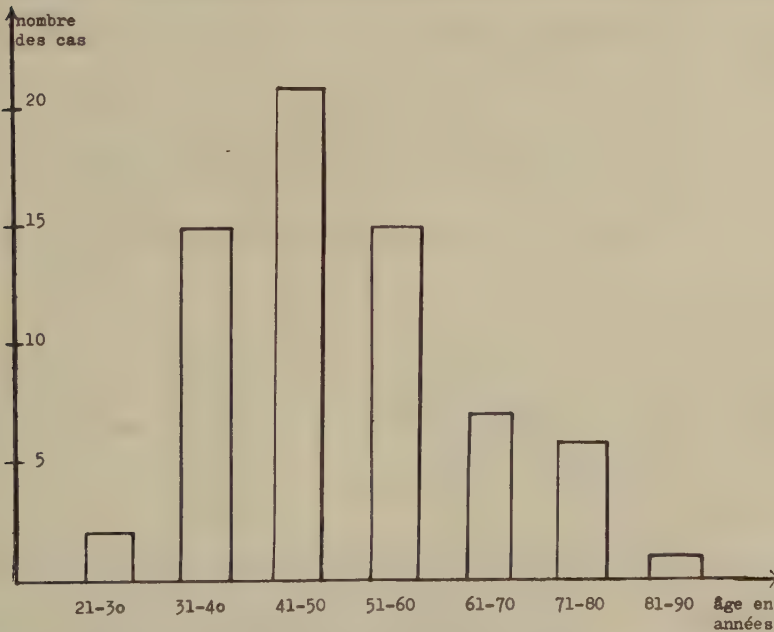
La patiente la plus jeune ayant subi une tumorectomie avait 22 ans, la plus âgée 86 ans; l'âge moyen est d'environ 50 ans. (Figure No 2).

cycle hormonal :

- préménopausique : 36 cas (54%)
- postménopausique : 24 cas (36%)
- début ménopause : 7 cas (10%)

total : 67 cas

Figure 2 : Répartition de nos malades en fonction de leur âge.



* Toutes les lésions malignes sont des carcinomes du sein invasifs, à l'exception de 2 cas de carcinome micro-invasif.

b) durée des symptômes avant le traitement

Il faut remarquer, que dans 36% des cas il y a eu un délai de plus de 3 mois entre la découverte du nodule tumoral et le traitement installé. (Tableau No 2). Ce délai peut avoir plusieurs explications :

- l'attitude anxieuse de la malade devant le diagnostic de la malignité,
- peur d'un traitement mutilant,
- attitude expectative "le nodule disparaîtra",
- refus des investigations avec demande de réflexion,
- voyage ou absence de la malade pendant les investigations avec un retard dans la planification du traitement,
- lésion estimée bénigne par le médecin-traitant,
- localisation plus rare, p.ex., prolongement axillaire, sillon sous-mammaire, ayant conduit à un diagnostic erroné.

Tableau 2. Durée des symptômes avant le traitement.

durée des symptômes	nombre des cas	% des cas
1 mois	12	20,0 %
1-2 mois	26	43,4 %
3-4 mois	6	10,0 %
5-6 mois	11	18,3 %
6 mois	5	8,3 %

c) Premier symptôme du cancer

- palpation d'un nodule indolore : 51 cas
- douleur au niveau d'un nodule : 8 cas
- découverte d'un ganglion axillaire : 1 cas *
- mammographie de routine : 1 cas
- rétractation du pli sous-mammaire : 1 cas
- non mentionné : 5 cas

* L'adénopathie axillaire a été signalée au médecin traitant qui pose le diagnostic d'un ganglion inflammatoire, étant donné la coexistence d'une blessure au membre supérieur. Le ganglion persistant a été biopsié lors d'une hospitalisation pour hystérectomie. L'examen histologique a révélé un carcinome de la glande mammaire dans le prolongement axillaire.

Le nodule cancéreux a été palpé et découvert par la patiente elle-même dans 90% des cas.

Avant la découverte du cancer du sein, quatre patientes ont subi l'excision locale d'un kyste du sein.

37 patientes souffrent d'une dysplasie marquée ou d'une maladie fibrokystique du sein.

d) Résultats de la mammographie

27 patientes ont eu une mammographie pré-opératoire, comme moyen d'investigation supplémentaire, en présence d'un nodule du sein suspect.

- 24 fois (89%) elle était suspecte d'une lésion maligne,
- 3 fois (11%) elle était négative; la biopsie a confirmé le cancer.

16 fois la mammographie a été utilisée dans un temps post-opératoire pour prouver l'excision complète. Chez une patiente la mammographie a montré une tumeur résiduelle probable, raison pour laquelle la malade a subi une réexcision du lit tumoral.

e) Localisation tumorale. Tableau 3.

quadrant	nombre des cas	%
Q S E ¹⁾	28	41,7
Q S I ²⁾	15	22,4
Q I I ³⁾	12	17,9
Q I E	4	6,0
Q S E / Q S I	4	6,0
Q S I / Q I I	4	6,0

1) Dans le QSE sont inclus 3 cas, dont la lésion tumorale est située dans le prolongement axillaire de la glande mammaire.

2) Y compris 2 cas localisés dans la région parasternale.

3) Y compris 3 cas du sillon sous-mammaire.

f) Raisons d'une chirurgie limitée

— Refus de la mastectomie par la patiente :	35 cas
— localisation particulière (prolongement axillaire, parasternale, pli sous-mammaire) :	8 cas
— biopsie pour lésion cliniquement bénigne :	7 cas
— décision du médecin pour petite tumeur à localisation interne :	7 cas
— maladie physique ou psychique concomitante :	5 cas
— malade très âgée :	4 cas
— opération pour "abcès" :	1 cas

La cause principale de la chirurgie limitée est dans 52% des cas le refus d'une amputation du sein par la patiente.

Ensuite, il y a des indications médicales pour maladie, âge avancé et localisations spéciales.

Dans 12% des cas, le médecin a fait une excision locale, opérant sous l'impression d'une lésion cliniquement "bénigne" et ce n'est que l'examen histologique qui révéla la malignité. Souvent le refus secondaire de la patiente, est responsable de la biopsie-excision qui remplace l'amputation du sein.

Une tumorectomie planifiée dès le début n'a été faite que dans 7 cas.

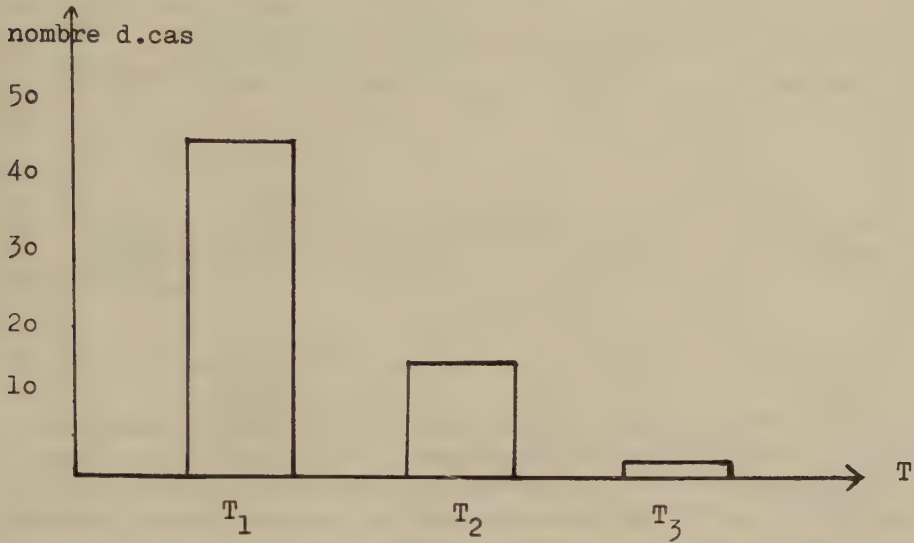
g) Grandeur tumorale, adénopathies, bilan métastatique

Staging TNM (UICC 1975) *Tableau 4 :*

T	N ₀	N ₁ *)	nombre total des cas	proportion des cas
T 1	40	6	46	2/3
T 2	7	8	15	1/3
T 3	1	2	3	
non classables	-	-	3	

* La distinction entre N_{1a} et N_{1b} n'a pas été faite dans la plupart des dossiers.

Figure 3 : Répartition des cas en fonction du T



Le diamètre moyen du nodule tumoral dans le groupe T1 est d'environ 1,3 cm, dans le groupe T2 de 2,6 cm, dans le groupe T3 de 5,2 cm.

En général, une tumorectomie n'est indiquée que pour les tumeurs de petite taille. Notre casuistique qui comprend 91% de T1, T2 a respecté ce principe. Les 3 cas T3 ont subi un simple traitement conservateur, les malades ayant refusé une mastectomie selon Patey.

Adénopathies axillaires

Sur 67 malades, 48 appartiennent au groupe NO (71,6%)

16 " " " N₁ (23,8%)

3 " " " N_X (4,6%)

L'indication classique favorable à une tumorectomie est constituée par les T1, T2 et NO. Dans 71,6% des cas ce principe a été respecté. Les cas N1 qui ont subi un traitement conservateur sont ceux dont les malades ont refusé la mastectomie.

Parmi les 16 cas N1, seulement 5 patientes N1 ont eu un curage axillaire pour vérifier l'atteinte ganglionnaire. Quatre fois sur cinq l'examen histologique a montré des métastases ganglionnaires.

11 cas N1 n'ont pas eu de curage axillaire, malgré la présence d'une adénopathie palpable (tableau No 5).

Tableau 5 :

N clinique	curage axillaire		N histologique	remarque
16 N ₁	11 fois	5 fois	4 N ₊ 1 N ₋	localisation tumorale parasternale

Il semble actuellement admis qu'en cas d'adénopathie axillaire palpable, on fasse un curage ganglionnaire complet ou partiel, en raison de la nécessité d'enlever la partie macroscopique de la tumeur pour permettre des doses d'irradiation raisonnables et avoir un diagnostic anatomopathologique pour discuter d'une chimiothérapie adjuvante (p. ex. 11, 12).

Evolution des cas avec adénopathies axillaires (N1). Figure 4.

T 1 N 1 : 6 cas

T 2 N 1 : 8 cas

T 3 N 1 : 2 cas

N 1 : 16 cas

7 patientes sur 16 (N1) ont fait une récurrence loco-régionale. 71% des récurrences locales sont apparues avant 2 ans.

2 patientes souffrant d'une récurrence locale n'ont pas reçu de radiothérapie post-tumorectomie.

Localisation de la récurrence loco-régionale :

- récurrence : ganglionnaire : 3 fois
- récurrence : sein : 2 fois
- récurrence : ganglionnaire et sein : 2 fois

Figure 4 : Evolution des cas avec adénopathie (N1)

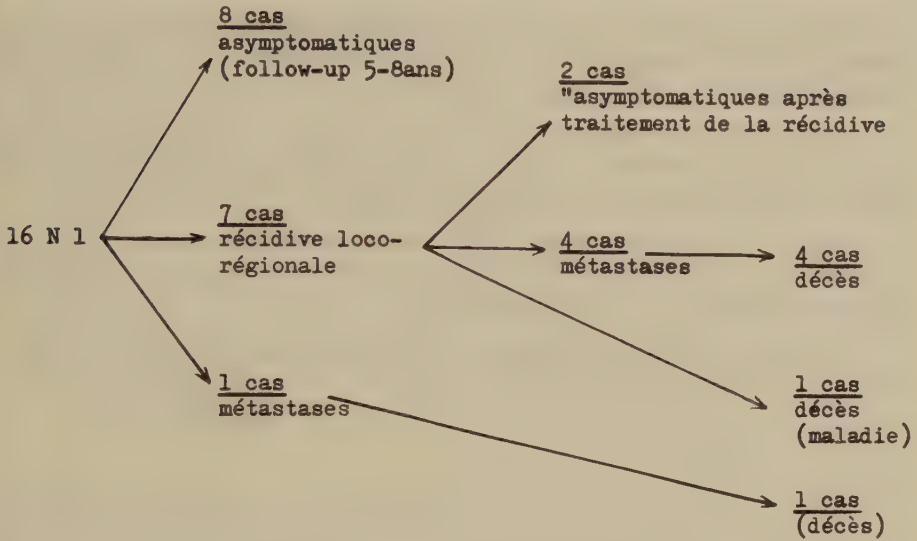
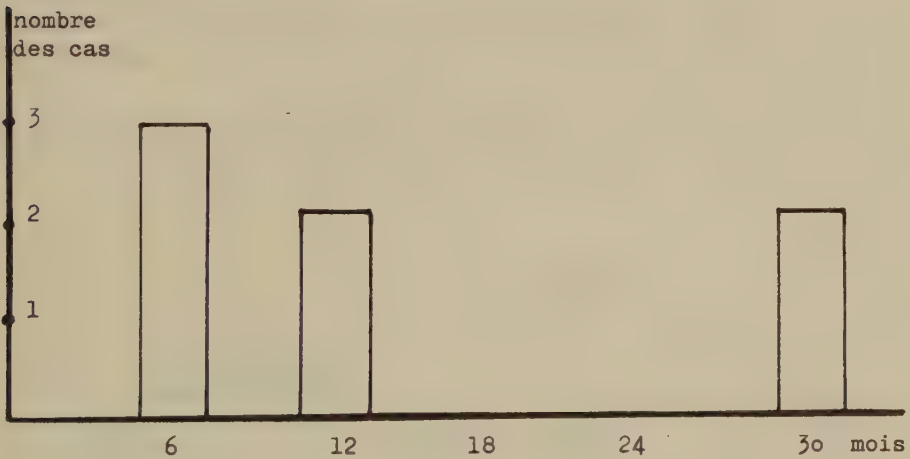


Figure 5 : Temps d'apparition de la récurrence locale



Traitement de la récurrence loco-régionale

- mastectomie avec curage axillaire : 4 fois
- traitement chimiothérapique : 1 fois
- excision du ganglion et chimiothérapie : 1 fois
- irradiation du ganglion axillaire : 1 fois

Atteinte ganglionnaire histologiquement prouvée.

Parmi 67 patientes seulement 18 malades (13 No, 5 N1) ont subi un curage axillaire dans le même temps opératoire que la tumorectomie ou dans un second temps opératoire.

— 13 fois l'exploration chirurgicale de l'aisselle a été faite, malgré l'absence d'une adénopathie clinique (13 No). 30% des ganglions No ont été atteints de métastases à l'examen histologique.

— 5 fois le curage axillaire a été associé à la tumorectomie pour les malades N1, avec 4 patientes sur 5 ayant une atteinte ganglionnaire histologiquement prouvée. (voir tableau No 5).

— Comme mentionné auparavant, 11 cas N1 n'ont pas eu de vérification histologique des ganglions.

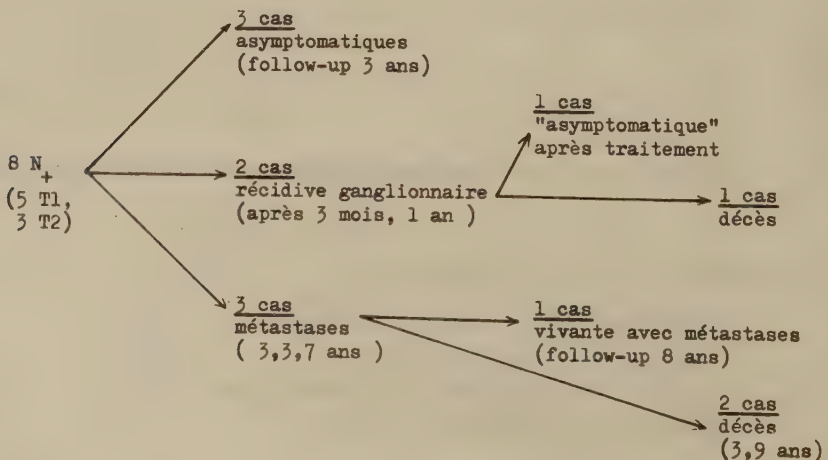
Evolution des cas N+ :

18 patientes sur 67 ont subi un curage axillaire associé à la tumorectomie. Dans 8 cas (44%) la vérification histologique a démontré l'atteinte métastatique des ganglions axillaires; 10 fois (56%) l'examen histologique a été négatif.

2 patientes n'ont pas reçu d'irradiation post-tumorectomie, en raison de leur âge et d'une maladie associée chez l'une d'elle. Il faut remarquer que ce sont ces mêmes patientes qui ont évolué ultérieurement au niveau axillaire.

Vu l'importance de l'atteinte ganglionnaire pour le pronostic, un résumé de l'évolution des cas N+ est présenté dans la figure No 6.

Figure 6 :



Bilan pour la recherche des métastases à distance

Chez toutes nos patientes le bilan préthérapeutique, comportant une formule sanguine, vitesse de sédimentation, biologie sanguine (tests hépatiques, phosphatase alcaline) radiographie thoracique, scan osseux, était négatif.

L'absence de métastase à distance cliniquement décelable est une condition essentielle à la thérapeutique conservatrice radiologique à visée curatrice.

h) Traitement adjuvant post-opératoire

- 3 patientes ont reçu un traitement chimiothérapique adjuvant,
- 1 patiente un traitement hormonal,
- 1 patiente a subi une ovariectomie prophylactique.

FOLLOW-UP DE NOS PATIENTES AYANT SUBI UN TRAITEMENT CONSERVATEUR

Nous avons divisé le traitement conservateur en trois groupes : (Tableau No 1).

- groupe 1 : radiothérapie exclusive
- groupe 2 : tumorectomie, biopsie-excision, mastectomie partielle et radiothérapie post-opératoire.
- groupe 3 : tumorectomie seule.

L'analyse globale ne portera que sur le groupe 2, les groupes 1 et 3 étant trop peu nombreux.

1) Description groupe 1 (2 cas)

Cas No 1

La patiente, 54 ans, souffrant d'un carcinome invasif du sein, classé T3N1Mo, diagnostiqué par ponction à l'aiguille, a subi une radiothérapie exclusive, car elle a refusé toute intervention chirurgicale. Elle a interrompu le traitement elle-même en refusant les surdosages du lit tumoral, axillaire et mammaire interne.

Elle est décédée 1 an plus tard, atteinte d'une récurrence loco-régionale et de métastases disséminées.

Cas No 2

Patiente de 48 ans, T3NoMo, ayant reçu une irradiation aux doses pré-opératoires. Vu les problèmes psychiques, la mastectomie prévue n'a pu être pratiquée et on a complété le traitement initial en surdosant la tumeur primitive, le creux axillaire et la chaîne mammaire interne. 2 ans plus tard, récurrence locale et métastases diffuses par la suite, traitées par chimiothérapie. Décès dans la 4^{ème} année du follow-up.

2) Description groupe 3 (3 cas)

Cas No 1

Il s'agit d'une femme de 75 ans, souffrant d'un carcinome invasif classé T1NoMo. La patiente a subi une tumorectomie avec curage axillaire en raison de son âge et de son obésité. L'examen histologique a révélé une at-

teinte métastatique ganglionnaire. L'irradiation post-opératoire n'a pas été faite pour plusieurs raisons : âge, coxarthrose, obésité. Elle aurait été techniquement difficile en raison d'un sein volumineux.

3 mois après tumorectomie la patiente se présente avec une adénopathie axillaire, traitée par excision et hormonothérapie. Elle vit asymptomatiquement par la suite. (Follow-up 2 ans).

Cas No 2

Patiente de 79 ans ayant eu une tumorectomie pour un carcinome invasif, T1NoMo. Vu l'âge et l'état général médiocre, une radiothérapie a été écartée. Elle est asymptomatique depuis 5 ans.

Cas No 3

Patiente de 86 ans, souffrant d'un carcinome invasif T2N1Mo, traitée par tumorectomie avec curage axillaire (N+) sans irradiation post-opératoire en raison de son âge avancé.

1 an plus tard, elle fait une récurrence ganglionnaire, traitée par radiothérapie localement à titre palliatif.

La patiente est décédée dans la même année de maladie intercurrente.

3) Résultats du groupe 2

Dans ce groupe sont classées 62 patientes, traitées par excision locale du nodule carcinomateux et radiothérapie post-opératoire, entre 1964 et 1977.

En classant les malades selon le système TNM, on obtient :

T 1 N 0 :	38 cas (61,2%)
T 1 N 1 :	6 cas (9,7%)
T 2 N 0 :	7 cas (11,3%)
T 2 N 1 :	7 cas (11,3%)
T 3 N 1 :	1 cas (1,6%)
non détaillé :	3 cas (4,9%)

total : 62 cas (100,0%)

14 patientes sur 62 se sont présentées avec une adénopathie axillaire à l'examen clinique.

L'âge des patientes était compris entre 22 et 76 ans, avec un âge moyen de 50 ans.

La localisation tumorale est résumée dans le tableau No 3.

Modalités du traitement chirurgical conservateur (Tableau No 6)

- 41 cas sur 62 ont subi une tumorectomie complète.
- 16 cas sur 62 une biopsie-excision,
 - 9 fois avec recoupe chirurgicale en tissu sain
 - 7 fois en tissu cancéreux
- 3 cas sur 62 ont subi une mastectomie partielle (excision d'un quadrant).

14 fois un curage axillaire a été associé à la tumorectomie et 2 fois à la mastectomie partielle.

2 fois une réexcision du lit tumoral a été faite en raison du tissu carcinomateux résiduel restant. (Ces cas sont classés sous tumorectomie).

Tableau 6 :

nombre des cas	traitement sein	chirurgical (aisselle curage)	recoupe en tissu	
			sain	tumoral
41	tumorectomie	14 fois	41	-
3	mastectomie part.	2 fois	3	-
16	biopsie-excision	-	9	7

60 cas total

2 malades ont été perdues de vue et sont exclues de l'analyse.

Devenir des malades du groupe 2

Nous analyserons :

- 1) la survie globale
les décès
- 2) les récives loco-régionales
- 3) les métastases
- 4) survie à 5, 7 et 10 ans
survie détaillée pour chaque année de la période du follow-up (1-10 ans).

1) Survie globale — les décès

- 48 / 60 patientes sont vivantes (80%),

- 12 / 60 patientes sont décédées (20%) pendant la période du follow-up.

La cause de la mort provenait de métastases disséminées.

2) Les récurrences loco-régionales

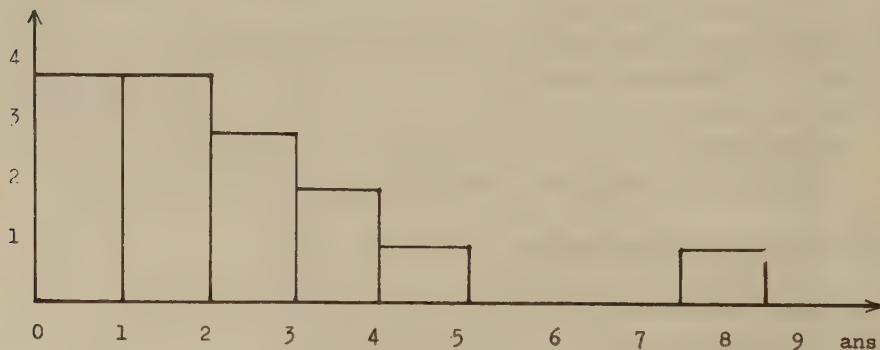
- 15 / 60 malades (25%) ont fait une récurrence locale pendant la période du follow-up (1-14 ans).

75% des récurrences locales sont apparues avant 36 mois post-tumorectomie, 19% entre la 4^{ème}-5^{ème} année, 6% dans la 8^{ème} année. (Figure No 7).

- 9 / 15 patientes (60%) sont “asymptomatiques” et apparemment guéries après traitement de la récurrence loco-régionale.
- 6 / 15 patientes (40%) ont fait des métastases disséminées par la suite dans un délai variable de 2 à 7 ans après la récurrence.
5 / 6 malades sont décédées, 1 / 6 survit avec métastases. (Figure No 8).

Figure 7. Temps d'apparition de la récurrence loco-régionale.

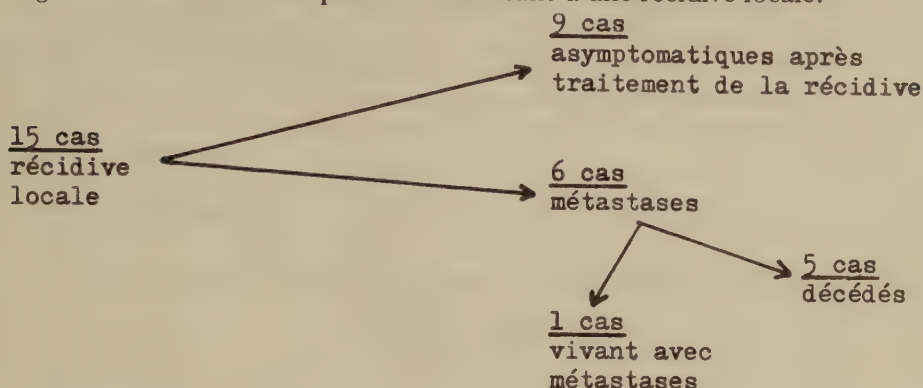
nombre des cas



Endroit de la récurrence loco-régionale :

- sein : 9 cas
- aisselle : 2 cas
- sein et aisselle : 4 cas

Figure 8. Evolution des patientes souffrant d'une récidive locale.



Traitement de la récidive locale :

- mastectomie de rattrapage avec curage axillaire : 11 fois
- curage axillaire et chimiothérapie : 1 fois
- traitement radiothérapique de la récidive locale : 1 fois
- excision de la récidive et radiothérapie : 1 fois
- chimiothérapie : 1 fois

total : 15 fois

1 mectomie a été faite pour fausse récidive locale. L'examen anatomopathologique avec examen histologique n'a pas mis en évidence des cellules malignes, mais un nodule de fibrose post-actinique.

Une patiente, ayant une mastectomie pour récidive locale (3 ans post-tumorectomie), a souffert d'un carcinome du sein de l'autre côté, traité par mastectomie (5 ans post-tumorectomie).

Une glandulectomie bilatérale a été faite pour cause "esthétique" chez une patiente mécontente du résultat de la tumorectomie, sans manifestation d'une récidive tumorale, et exigée par elle-même.

Au total, 12/60 patientes (20%) se présentent avec une amputation du sein (10 mastectomies de rattrapage, 1 mastectomie pour "fausse récidive", 1 mastectomie "esthétique").

48/60 patientes (80%) ont conservé leur sein après tumorectomie.

En excluant la "fausse récidive locale", 14/60 patientes ont souffert d'une récidive loco-régionale, 22,4%, pendant la période du follow-up de 1 à 10 ans. (*taux global de la récidive*).

Taux de la récidive loco-régionale, calculé pour chaque année du follow-up (Tableau No 7).

Tableau 7 :

année	taux de la récurrence locale pour chaque année
1	6,7 %
2	11,1 %
3	17,6 %
4	22,0 %
5	22,0 %
6	20,0 %
7	15,8 %
8	21,0 %
9	15,3 %
10	33,0 % *)

* Ce chiffre est donné sous réserve, car le nombre total des patientes avec un follow-up de 10 ans est faible.

Taux moyen de la récurrence locale
pour les premiers 5 ans :

15,8%

(T1, T2, N0, N1)

Taux moyen de la récurrence locale
pour les 10 ans du follow-up :

18,4%

Taux de la récurrence locale à 5 ans,
global, y compris T1, T2, N0, N1 : 22,0%
(voir tableau No 7).

Taux de la récurrence locale à 5 ans :

T1N0 13,0%

Le taux de la récurrence locale à 5 ans pour les groupes T1N1, T2N0, T2N1, n'est pas détaillé, en raison de cas insuffisants par groupe.

3) Métastases

Au total, 23/60 patientes souffrent de métastases disséminées (38%).

- 12/60 (20%) sont mortes pendant la période d'observation,
- 11/60 (18,2%) survivent avec métastases.

17 fois les métastases sont apparues dans un délai variable après tumorectomie, 6 fois elles ont été précédées d'une récurrence loco-régionale.

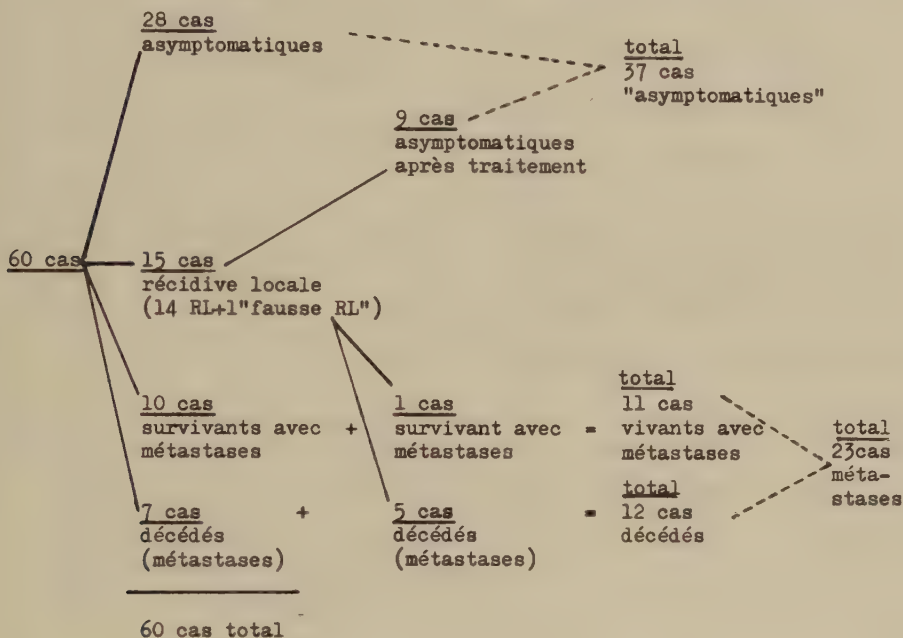
Délai d'apparition des métastases :

avant 5 ans post-tumorectomie : 9 cas (39%)

après 5 ans post-tumorectomie : 14 cas (61%)

Le traitement du cancer du sein au stade métastatique est discuté pour chaque patiente entre chirurgien, radiothérapeute et oncologue.

Figure 9 : Evolution globale des 60 cas pendant la période du follow-up de 10 ans



4) Survie globale pour la période du follow-up de 10 ans

— Survie asymptotique :	47%
— “asymptotique” après traitement de la récidive locale :	15%
— survie totale NED * :	62%
— survie avec métastases :	18%
— survie globale :	80%
— décès :	20%

* NED : no evidence disease

Y compris les cas asymptotiques depuis la tumorectomie et les cas “asymptotiques” après traitement de la récidive locale.

1. Survie à 5 ans (T1, T2N0, T1, T2N1)

- 22/31 patientes asymptomatiques depuis la tumorectomie
- 6/31 traitées pour récurrence loco-régionale et "asymptomatiques"

28/31 patientes sont sans signe évolutif, NED

- 1/31 vit avec métastases
- 1/31 vit avec une récurrence locale

30/31 patientes vivantes

- 1/31 décédée

SURVIE ASYMPTOMATIQUE	71,1%
Survie "asymptomatique" après traitement de la récurrence locale :	19,2%
SURVIE sans signe évolutif, NED :	90,3%
Survie avec métastases :	3,2%
Survie avec récurrence locale :	3,2%
SURVIE GLOBALE :	96,7%
DECES :	3,3%

Survie à 5 ans des cas T1N0

SURVIE ASYMPTOMATIQUE :	79% (15/19 cas)
Survie "asymptomatique" après traitement de la récurrence locale :	15% (3/19 cas)
SURVIE sans signe évolutif, NED	94% (18/19 cas)
Survie avec métastases :	6% (1/19 cas)

Survie à 7 ans (T1, T2N0, T1, T2N1)

- 13/19 patientes asymptomatiques depuis la tumorectomie
- 3/19 traitées pour récurrence loco-régionale

16/19 patientes sont sans signe évolutif, NED

- 2/19 vivent avec métastases
18/19 patientes vivantes
- 1/19 décédée

SURVIE ASYMPTOMATIQUE :	68,4%
Survie “asymptomatique” après traitement de la récurrence locale :	<u>15,8%</u>
SURVIE sans signe évolutif, NED :	84,2%
Survie avec métastases :	<u>10,5%</u>
SURVIE GLOBALE :	94,7%
DECES :	5,3%

Survie à 10 ans (T1, T2N0, T1, T2N1)

- 3/6 asymptomatiques depuis la tumorectomie
- 2/6 traitées pour récurrence locale et “asymptomatiques”
- 5/6 patientes sont sans signe évolutif, NED,
- 1/6 vit avec métastases disséminées
- 4/6 ont conservé leur sein

Le pourcentage n’a pas été calculé, le nombre des cas étant trop faible.

2) *Tableau 8.* Follow-up détaillé du groupe 2 pour chaque année de la période d’observation.

L’analyse à partir de la 1^{ère} année post-tumorectomie a été décidée pour suivre en détail le taux de survie et récurrence loco-régionale, paramètres importants concernant le traitement conservateur.

Nous analyserons : le nombre des

- patientes asymptomatiques depuis la tumorectomie,
- patientes “guéries” et “asymptomatiques” après traitement de la récurrence locale,
- patientes souffrant d’une récurrence locale. Ce chiffre donne pour

chaque année les cas atteints d'une récurrence locale (avant que le traitement, p.ex. chirurgie de rattrapage, radiothérapie, soit installé),
c. à d., l'incidence de la récurrence locale,

- patientes vivantes avec des métastases,
- patientes décédées.

Calcul de :

- survie asymptomatique,
- survie sans signe évolutif (NED). Sont incluses ici les malades asymptomatiques depuis la tumorectomie et les patientes "guéries" et "asymptomatiques" après traitement de la récurrence loco-régionale.
- survie avec métastases,
- taux de la récurrence loco-régionale globale, correspondant à : Taux des malades souffrant de la récurrence, plus taux de celles guéries de la récurrence locale par chirurgie de rattrapage ou radiothérapie.

Tableau 9. Résumé des chiffres de survie pour chaque année du follow-up.

Tableau 8 :

Année du follow- up	nombre total des cas	ASYMPTOMAT. depuis ttm. % (cas)	"souffr." récid. loco-reg	"guéries" de la rec.l-r. (chir.)	Vivantes avec metast.	décès (M)	SURVIE ASYMPTOMAT.	SURVIE NED (asympt.+ "guéries" après ttm. rec.l-r.)	vivantes avec metast.	TAUX de la REGID. LOCO-R.
1	60	91,6 % (55)	6,7 % (4)	(6,7 %) (4)	1,7 % (1)	-- --	91,6 % (55)	98,3 % (59)	1,7 % (1)	6,7 %
2	54	81,5 % (44)	7,4 % (4)	3,7 % (2)	3,7 % (2)	3,7 % (2)	81,5 % (44)	85,2 % (46)	3,7 % (2)	11,1 %
3	45	75 % (33)	6 % (3)	11 % (5)	2,2 % (1)	6 % (3)	75 % (33)	86 % (38)	2 % (1)	17 %
4	36	75 % (27)	5,5 % (2)	16,7 % (6)	-- --	2,8 % (1)	75 % (27)	91,7 % (33)	-- --	22 %
5	31	71,1 % (22)	3,2 % (1)	19,2 % (6)	3,2 % (1)	3,3 % (1)	71,1 % (22)	90,3 % (28)	3,2 % (1)	22 %
6	25	72 % (18)	-- --	20 % (5)	8,0 % (2)	-- --	72,0 % (18)	92,0 % (23)	8,0 % (2)	20 %
7	19	68,4 % (13)	-- --	15,8 % (3)	10,5 % (2)	5,3 % (1)	68,4 % (13)	84,2 % (16)	10,5 % (2)	15,8 %
8	14	58,0 % (8)	7 % (1)	14 % (2)	21,0 % (3)	-- --	58,0 % (8)	72,0 % (10)	21,0 % (3)	21,0 %
9	13	(5)	-	(2)	(2)	(4)	5/13	7/13	2/13	15,3 %
10	6	(3)	-	(2)	(1)	-	3/6	5/6	1/6	33 %

Tableau 9 :

année du follow- up	survie asymptomat.	survie NED (sans signe évolutif)	vivantes avec métas.	récidive locale (besoin d'un trait- ment)	survie globale	décès
1	91,6 %	98,3 %	1,7 %	(6,7 %)	100 %	-
2	81,5 %	85,2 %	3,7 %	7,4 %	96,3%	3,7 %
3	75,0 %	86,0 %	2,0 %	6,0 %	94,0%	6,0 %
4	75,0 %	91,7 %	-	5,5 %	97,2%	2,8 %
5	71,1 %	90,3 %	3,2 %	3,2 %	96,7 %	3,3 %
6	72,0 %	92,0 %	8,0 %	-	100 %	-
7	68,4 %	84,2 %	10,5 %	-	94,7 %	5,3 %
8	58,0 %	72,0 %	21,0 %	7,0 %	100 %	-

RESULTAT ESTHETIQUE DU TRAITEMENT CONSERVATEUR

a) Séquelles chirurgicales

L'aspect du sein n'était pas satisfaisant dans 3 cas (sein et mamelon asymétriques). Une patiente mécontente du résultat de la tumorectomie a demandé une mastectomie par la suite.

b) Séquelles radiothérapiques

Il faut distinguer les réactions actiniques pendant ou immédiatement après la fin du traitement (érythème, érythème-pigmentation, desquamation sèche ou humide, tuméfaction) des complications ou séquelles tardives.

Différents degrés d'érythème ont été observés chez la plupart des patientes, calmées par des crèmes à base de corticoïde. Chez 5 patientes l'érythème a été associé à une tuméfaction transitoire du sein, chez 8 malades à une desquamation sèche de la peau, et 4 cas de desquamation humide de la région axillaire (ou du mamelon) ont été notés.

Une pigmentation des champs de surdosage et des téléangiectasies ont été observées chez plusieurs patientes. Nous n'avons pas eu de séquelles graves, invalidantes dans notre série.

Quelques cas d'induration de la cicatrice avec ou sans rétraction localisée et 2 cas de sclérose sous-cutanée partielle ont été constatés. Deux patientes souffrent de douleurs thoraciques discrètes (côtes sensibles à la pression). Nous avons observé 1 cas de lymphoedème léger du bras (2-3 cm de différence) chez une patiente qui a eu un curage axillaire associé à la tumorectomie. Un cas de pneumonie post-actinique, sans traduction clinique, localisé à la partie antérieure, rétroclaviculaire gauche, est à mentionner.

c) Séquelles radiothérapiques rapportées dans la littérature

La survenue éventuelle des séquelles radiothérapiques, la gravité et la fréquence de ces complications doivent être appréciées en fonction du stade de la lésion traitée et du pourcentage de guérison obtenu. Les complications peuvent être en partie expliquées par le résultat thérapeutique. Un risque calculé de radiolésions tardives ne doit être pris pour tenter

d'assurer la guérison, que lorsque toute autre méthode thérapeutique moins agressive est impossible. De plus, il existe un petit pourcentage de patientes particulièrement sensibles aux techniques thérapeutiques appliquées, quel que soit le soin apporté au traitement. Par conséquent, le taux des complications ne pourra jamais être réduit à zéro.

Une étude quantitative et qualitative des séquelles et complications post-actiniques, concernant 459 cancers irradiés, a été présentée par Sarrazin et coll. ⁷⁸. Les séquelles mineures et majeures ont été rapportées en fonction du type de traitement. Une limite de dose a été choisie pour chaque volume-cible, afin d'avoir une relation entre la dose totale et les séquelles.

Les radiolésions peuvent être divisées en deux groupes : les séquelles ou complications mineures et les séquelles radiothérapiques graves.

1) Séquelles postactiniques mineures :

- pigmentation de la peau, dyschromie;
- télangiectasies, oedème cutané discret;
- sclérose cutanée et/ou rétraction du sein localisée;
- oedème du bras léger;
- douleur thoracique discrète;
- douleur costale postactinique (jonction arc antérieur ou moyen);
- poumon radiothérapique (diminution de la transparence du sommet secondaire au champ sus-claviculaire, "accrochage" diaphragmatique antérieur dû aux champs tangentiels) sans signe clinique.

2) Séquelles postactiniques majeures, graves :

- nécrose cutanée, ulcération;
- sclérose sous-cutanée étendue, sclérose du pectoral;
- rétraction du sein importante, douleur thoracique marquée;
- clavicule radiothérapique, fracture des côtes, nécrose de la tête humérale;
- poumon postactinique avec traduction clinique (dyspnée, toux...);
- oedème du membre supérieur grave;
- péri- et myocardite;
- atteinte du plexus brachial avec signes neurologiques.

Les complications cutanées (mineures et majeures) sont plus fréquentes dans la radiothérapie exclusive du sein, de même que l'atteinte du plexus brachial et la sclérose du pectoral.

L'oedème du bras est plus fréquent dans l'association radio-chirurgicale avec curage axillaire.

Spitalier ⁸⁴, 1977, a proposé une classification de 0 à 5, permettant une appréciation plus précise des radiolésions (RS).

- RS 0 : pas de radio-séquelle
- RS 1 : pigmentation des champs de surdosage
- RS 2 : dyschromie et/ou télangiectasies localisées
- RS 3 : dyschromie et/ou télangiectasies, déformation et/ou induction modérée du sein
- RS 4 : sclérose cutanée et/ou rétraction prononcée et/ou oedème du bras modéré
- RS 5 : lymphoedème grave du bras, blocage de l'épaule, atteinte du plexus brachial, nécroses, paralysie du membre, fibrose pulmonaire.

Plusieurs auteurs ont établi la corrélation entre la dose et les séquelles ^{18, 21, 78}.

Les séquelles cutanées du sein augmentent de façon significative, et leur pourcentage monte en flèche au-delà de certaines doses. On cite par exemple : moins que 7500 rads : 26% de séquelles, et plus que 7500 rads : 76% de séquelles.

C'est encore plus frappant si l'on considère le taux de séquelles graves : plus que 7500 rads élèvent le pourcentage de nécrose cutanée, des douleurs thoraciques fortes et des troubles neurologiques du bras.

Calle et coll. ¹⁸ ont observé parmi 287 cas, traités par des thérapeutiques à visée conservatrice, 3 complications sévères (nécrose de la tête humérale, monoplégie brachiale, sclérose du creux axillaire avec limitation de la mobilité) dues à une dose totale de 6000 à 7500 rads pour la région sus-claviculaire et axillaire. Une dose totale de 5000 à 5500 rads est suffisante pour contrôler les lésions infracliniques dans cette région, évitant ainsi des complications sévères.

L'influence de la dose totale délivrée, comme un des facteurs déterminant dans la genèse des radiolésions, a été étudiée par Chassagne ²¹.

Sarrazin et coll. ⁷⁸ ont analysé les séquelles en fonction de la dose, de l'étalement et de fractionnement; ils ont cherché le délai d'apparition des complications.

Les radiolésions apparaissent en général entre 6 mois et 2 ans, en moyenne, un an après le traitement radiothérapique, selon le type de la radiolésion. Les réactions cutanées, la sclérose du pectoral et l'oedème du membre supérieur apparaissent très tôt.

Il faut tenir compte des éléments suivants :

- les facteurs chronologiques du traitement radiothérapique (étalement de la dose dans le temps, nombre des fractions),

- le volume irradié,
- la dose totale,
- la répartition topographique des zones irradiées, (jonction des champs, combinaison des champs dans les axes divers),
- les erreurs techniques, (dosimétriques, positionnement),
- l'âge, les antécédants de la patiente, les facteurs constitutionnels,
- l'influence de l'association radio-chirurgicale.

Le curage axillaire étendu précédant l'irradiation axillaire augmente la fréquence et la gravité du lymphoedème du membre supérieur.

Les complications les plus importantes suivant leur siège :

- la peau, (parfois surdosée par les champs tangentiels p.ex.)
- tendon du pectoral, articulation de l'épaule, (champ sus-claviculaire-axillaire)
- apex du poumon, (champ sus-claviculaire-axillaire)
- partie antérieure du poumon, (champs tangentiels)
- paquet vasculo-nerveux sus-claviculaire-axillaire.
- clavicule, côtes, (champs tangentiels, surdosage antérieur, champs sus-claviculaires).

Pour éviter les séquelles, il faut utiliser des sources d'énergie modernes, une technique rigoureuse dans la définition du volume-cible, dans la dosimétrie et la mise en place journalière du traitement, ainsi que la surveillance de la malade pendant le traitement.

d) Traitement des séquelles radiothérapiques

Le lymphoedème du membre supérieur, la limitation de la mobilité de l'épaule et l'atteinte du plexus brachial peuvent être améliorés par un traitement de rééducation fonctionnelle.

Pour maintenir une amplitude articulaire normale de l'épaule, il faut faire des exercices actifs ou passifs sous la direction d'un physiothérapeute dès qu'on ressent la moindre gêne fonctionnelle au niveau de l'épaule.

Une fois le lymphoedème constitué, il faut mettre le bras en position de drainage lymphatique (élévation) et pratiquer des massages atraumatiques; il faut également mobiliser la peau axillaire, prescrire des mesures d'hygiène (éviter la chaleur, de charger le membre, les travaux comme la couture, etc.), appliquer une pressothérapie (manchon gonflable et dégonflable chez le physiothérapeute avec sac de glace), et lutter contre l'enraidissement articulaire dans les séances de rééducation fonctionnelle 13.

REVUE DE LA LITTERATURE

En 1929 déjà Keynes ^{49, 50} a publié un article complété en 1937 concernant le traitement du cancer du sein par chirurgie limitée accompagnée d'une curiethérapie au radium. D'après lui, la survie à 5 ans pour les stades précoces était de 71%, pour les stades plus avancés, de 29%.

Adair ¹ en 1943 a publié l'histoire de 63 malades au stade précoce, ayant subi une tumorectomie. Il a trouvé que lorsqu'on associait la tumorectomie à l'irradiation, le taux de survie à 5 ans était approximativement de 70%. Un follow-up de 30 ans a été publié en 1974 ².

Bacless ^{6, 7} a publié deux études, l'une en 1949, l'autre en 1959, sur le traitement du cancer du sein par la radiothérapie exclusive. Il a ultérieurement publié les résultats à 5 ans, de 431 cas traités selon cette technique ¹⁰. En collaboration d'Ennuyer et Cheguillaume ⁸ en 1960, il a analysé 100 cas de tumorectomie suivie de radiothérapie post-opératoire qui ont été traités entre 1937 et 1953. Pour le stade I, la survie à 5 ans était de 72%, à 10 ans de 60%. Pour le stade II, la survie à 5 ans était de 55% et à 10 ans de 42%. Il en avait conclu que ces résultats étaient parfaitement comparables aux traitements classiques.

Cette opinion a été également partagée par Atkinson et Fleming ⁵ en 1961, sur la base d'une analyse de 300 cas.

Le Finlandais Mustakallio, dans plusieurs publications ^{55, 56} a démontré que dans sa série de 127 cas, au stade précoce, traités par excision locale, mastectomie partielle, avec irradiation post-opératoire, le taux de survie globale à 5 ans était de 84% et de 72% à 10 ans.

De Winter ³² dans sa communication au 4ème Congrès Int. de Radiologie de Munich en 1959, partage la même opinion.

Porritt ⁷⁰ en 1964 a comparé un groupe de 107 malades ayant subi une excision tumorale suivie de radiothérapie post-opératoire avec un groupe de 156 malades ayant subi un Halsted suivi de radiothérapie. Dans sa statistique, la survie à 5 ans et à 10 ans sont meilleures pour le groupe ayant subi une chirurgie limitée. Les malades qui avaient subi une chirurgie élargie avaient probablement des lésions plus étendues, ce qui explique les chiffres de survie moins favorables.

Hoerr ⁴⁸ en 1965 pense qu'il faut être prudent et que la tumorectomie ne peut être faite que dans des cas bien sélectionnés, la mastectomie radicale restant indiquée pour la majorité des malades.

Crile, dans une série de publications qui s'échelonnent dans les années 60 ^{24, 25} trouve une survie à 5 ans d'environ 65% dans plusieurs séries limitées, traitées par tumorectomie. Ses publications ont suscité un certain nombre de polémiques, car Crile a beaucoup propagé l'idée d'une chirurgie limitée ^{26, 27, 28, 29}. Cependant, il n'a pas toujours été clair en ce qui concerne la thérapeutique associée, dans certains cas, il préconise la thérapie post-opératoire, dans d'autres, l'abstention thérapeutique.

Le problème du traitement conservateur par excision suivi de radiation post-opératoire complète a été discuté en 1965 par Rigby-Jones, au 9ème Congrès Int. de Radiologie à Rome ⁷⁶.

C'est en 1967 que Haagensen ⁴³, le grand spécialiste du cancer du sein, expose ses idées en ce qui concerne le traitement optimum.

Turpin et coll. ⁸⁸, à la même époque, publie les résultats de 108 cas ayant subi une tumorectomie, une biopsie-excision associée à la radiothérapie, qu'il a collecté entre 1956 et 1965. La survie (sans signe évolutif) à 5 ans, pour les stades précoces, est de 77% dans le groupe ayant subi une tumorectomie, alors qu'elle n'est que de 54% dans le groupe ayant subi une biopsie-excision.

Peters en 1967 ⁶¹, compare les résultats de 200 cas traités par biopsie-excision et irradiation avec 652 cas de mastectomie radicale. Il n'y a pas de différence de survie dans les deux groupes à 5 ans (74%) et à 10 ans (47%). L'année suivante, Peters attire l'attention à la 6ème Conférence Nat. du cancer à Denver ⁶² sur les possibilités de la radiothérapie combinée à une chirurgie limitée ⁶³.

Rissanen ⁷³ en 1969, publie les résultats de 415 cas ayant subi une excision locale avec irradiation post-opératoire qu'il a collectés entre 1948 et 1961. Le taux de survie à 5 ans était de 79%, de 71% à 10 ans, avec un taux de récurrence loco-régionale de 25,8%.

La Fondation Curie a publié en 1968 un travail de Vilde, Baclesse et Nezelhof ⁹, fondé sur l'analyse clinique, histologique et évolutive de 105 cas suivis pendant une période de 9 ans, traités par l'association cobaltothérapie-chirurgie. Ce groupe contient 50% de lésions T3 et 58% de cas avec ganglions axillaires positifs. L'excision locale suivie de radiothérapie a été pratiquée dans 26 cas alors que 79 cas n'ont subi qu'une cobaltothérapie. La dose-tumeur moyenne au sein était de 8500 rads alors que les ganglions ont reçu en moyenne 7500 rads, le traitement étant étalé sur 6 à 8 semaines, la technique comprenait deux champs tangentiels sur le sein, un champ mammaire interne et sus-claviculaire, et deux champs axillaires. En cas de tumeur résiduelle ou de récurrence tumorale, on a pratiqué une mastectomie. L'étude histologique faite par

Nezelhof a décrit les modifications consécutives à la radiothérapie, en relation avec le pronostic et le taux de survie. Si la cobaltothérapie fait disparaître histologiquement le cancer, une survie à 5 ans est de 86%. Si la cobaltothérapie ne fait que modifier l'histologie sans faire disparaître la tumeur, le pourcentage de survie à 5 ans est de 47% seulement. Les auteurs décrivent les complications du traitement : Sur 149 cas opérés après cobaltothérapie, seulement 3 patientes ont eu des complications graves (2%).

Taylor, Baker, Fortt, Hermon-Taylor ⁸⁷ en 1971, analysent 77 cas au stade I et II traités par mastectomie partielle suivie de radiothérapie. La survie à 5 ans est de 71%, celle à 10 ans de 50%, 18% ont présenté des récidives loco-régionales.

Nous passons maintenant à un travail de l'Institut Gustave-Roussy en 1971, sous la direction de Sarrazin ⁷⁷. 73 cas au stade I et II ont subi une tumorectomie suivie de radiothérapie ou de curiethérapie interstitielle; quelques cas n'ont subi qu'une cobaltothérapie sans tumorectomie. La conclusion à tirer de cette étude est que cette méthode peut être acceptable chez les patientes atteintes d'une petite tumeur sans adénopathie axillaire palpable.

Wise en 1971 ⁹³, compare 96 malades ayant subi une tumorectomie suivie d'irradiation avec un groupe de 207 malades qui ont eu une mastectomie radicale. Dans les deux groupes classés au stade I et II, les survies à 5 ans et 10 ans sont pratiquement les mêmes. Le travail étudie le taux des récidives locales (10%) ainsi que la technique radiothérapique au téléécésium.

Farrow et coll. ³⁵ comparent 77 malades traitées par biopsie suivie de radiothérapie complète avec un autre groupe de malades ayant subi une mastectomie radicale. Les techniques d'irradiation ont été variables ainsi que les doses-tumeur; la survie à 5 ans est nettement inférieure dans le groupe avec biopsie en raison des techniques insuffisantes et des mauvaises indications.

Mustakallio ^{57, 58} est un des protagonistes du traitement conservateur dont il a rapporté les résultats au Symposium Int. de Strasbourg en 1972. Il aurait un taux de survie global de 79% à 5 ans, de 61% à 10 ans, de 47% à 15 ans et de 38% à 20 ans.

Depuis 1972, de nombreux travaux présentent de petites séries de malades traitées par tumorectomie suivie de radiothérapie. Citons ceux de Spitalier ^{81, 82}, de Hayward ^{44, 45, 46}, de Pilleron ^{67, 68, 69}, de Calle ^{15, 16, 17}, Fletcher ^{36, 37}, Pappillon ⁶⁰, Frischbier ³⁸, Million ⁵⁴, Cope ^{22, 23}, Nelson ⁵⁹, Prosnitz ^{71, 72}, Wallner ⁹², Pierquin ^{65, 66},

Ghossein ³⁹, Girard ⁴⁰, Levène ^{51, 52}, Brown ¹⁴, Dragon ³³, Dale ³⁰, Peters ^{63, 64}, Durand ³⁴, Gros ^{41, 42}, Rissanen ^{74, 75} etc.

Vera Peters du Princess Margaret Hospital à Toronto ⁶⁴ déclare que la tumorectomie suivie d'une irradiation est aussi efficace que le traitement radical dans le cancer du sein. Elle a publié une étude rétrospective qui a fait passablement de bruit et dans laquelle elle a démontré que les taux de survie étaient sensiblement les mêmes, que l'on fasse une mastectomie radicale tout de suite après la biopsie, que l'on fasse l'opération radicale plusieurs jours après la biopsie, que l'on fasse une radiothérapie complète avec biopsie et que l'on fasse la mastectomie seulement en cas de récurrence.

Atkins et coll. ⁴ ont publié les résultats d'un essai thérapeutique retentissant, effectué au Guy's Hospital de Londres. 370 malades âgées de 50 ans et plus ont été randomisées en deux groupes de traitement, les unes ont eu une mastectomie radicale suivie de radiothérapie post-opératoire à 250 KV, à des doses de 2500 à 2700 rads sur le creux axillaire, le creux sus-claviculaire, la chaîne mammaire interne; les malades recevaient encore trois injections de Thio-Tépa. L'autre moitié des malades a eu une tumorectomie élargie suivie de radiothérapie post-opératoire sur le creux axillaire, la région sus-claviculaire (à des doses variant de 2500 à 2700 rads) ainsi que 3500 à 3800 rads au sein par un accélérateur linéaire, et trois injections de Thio-Tépa. Une analyse soignée a montré qu'il n'y avait pas de différence de survie pour les malades au stade I jusqu'à 10 ans après traitement. Pour les malades au stade II, les patientes qui ont subi une mastectomie radicale, avaient une meilleure survie à 10 ans que celles qui avaient une tumorectomie large. On en a tout de suite conclu que la radiothérapie après tumorectomie n'était pas valable lorsque les ganglions axillaires étaient positifs. En réalité, on voit que les échecs locaux du traitement sont apparus précisément dans la région axillaire. Quand on sait que le stade II comprend les lésions dans lesquelles on palpe des adénopathies axillaires, on peut immédiatement en conclure que l'irradiation aux doses de 2500 à 2700 rads était tout à fait insuffisante pour obtenir une stérilisation locale. Cet essai thérapeutique n'est pas la preuve que la radiothérapie est inefficace, il montre seulement que la radiothérapie ne doit pas être faite à des doses insuffisantes pour de mauvaises indications. Fletcher ³⁶ a montré qu'il faut 4500 à 5000 rads pour stériliser des agrégats cellulaires infra-cliniques et qu'il faut des doses beaucoup plus importantes pour stériliser des ganglions palpables. Comme il est dangereux d'appliquer des doses trop élevées au creux axillaire, la logique veut que l'on fasse tout d'abord une opération de réduction tumorale avant de faire une radiothérapie à 5000 rads.

L'équipe de cancérologie de Marseille s'est engagée à la fin des années 50, dans la voie des traitements du cancer du sein à espérance con-

servatrice, après une série de travaux préliminaires ^{81, 82, 83, 84}, l'équipe animée par Spitalier ⁸⁵ et Amalric ³ a récemment publié ses résultats à 10 ans. Plus de 3000 malades ont été traitées depuis 1960; il s'agissait de cancers du sein opérables qui furent traités par radiothérapie à visée curative. Environ 1/3 des malades subirent une chirurgie conservatrice préalable, 2/3 des patientes furent d'emblée irradiées (après preuve histologique ou cytologique). 60% des malades appartiennent à la catégorie T2, 56% à la catégorie N1. On a pu constater que 32% des aisselles N0 sont N+ et que 32% des aisselles N1 sont N0; en d'autres termes, il y a cliniquement autant de faux positifs que de faux négatifs en ce qui concerne la palpation de l'aisselle. Les taux bruts de survie à 10 ans, non corrigés sont de 54%. La grande cause d'échec est le développement des métastases à distance qui provoque 29% de décès à 5 ans et 41% à 10 ans. Les résultats de la chirurgie secondaire de nécessité sont les suivants : à 5 ans 1 malade sur 4 est secondairement opérée, à 10 ans 2 sur 5; à 5 ans, cette chirurgie secondaire montre une fois sur 4 une non-stérilisation, à 10 ans 2 fois sur 3.

Il faut séparer, dans l'analyse des résultats de l'équipe de Marseille, les cas avec et sans tumorectomie. Les cas avec tumorectomie subissent également une dissection axillaire, mais seulement des étages inférieurs et moyens; en effet, si l'étage inférieur est indemne, l'étage supérieur est probablement négatif. En moyenne, cette intervention enlève 11 ganglions. La proportion des survivants est de 80% à 5 ans et de 70% à 10 ans, mais seuls les cas favorables sont traités de cette façon (petite tumeur T, plus rarement T2, ganglions impalpables dans 70% des cas), à l'exclusion des cas en poussée évolutive.

Les cas sans tumorectomie composent un lot de malades opérables, au pronostic moins favorable que le groupe précédent; la survie est de 58% à 5 ans et de 45% à 10 ans; la plupart des malades sont des T2N1, 33% des malades sont estimées en poussée évolutive. Dans un certain nombre de cas de non-stérilisation, on fait une chirurgie de rattrapage ultérieure; c'est ainsi qu'à 5 ans 30% des malades ont eu une mastectomie secondaire. L'équipe de Marseille a utilisé le télécésium pour la majorité de ses malades, actuellement elle les traite au télécobalt.

78% des cas présentent des séquelles de radiothérapie; il s'agit là de séquelles dites acceptables par les auteurs. Ces séquelles sont d'autant plus fréquentes que la dose est élevée, elles se voient rarement après tumorectomie et curage axillaire puisqu'alors la radiothérapie peut se faire à des doses modérées, la tumeur ayant macroscopiquement été enlevée.

Pierquin ^{65, 66} a commencé à traiter le cancer du sein par radiothérapie seule en 1961. Les cas sont restés isolés pendant plusieurs années, mais dès 1969, il a développé ses techniques et depuis 1970, il traite environ 100 malades par année. Il pense que la femme éclairée a le

droit de choisir entre une sécurité mutilante et une incertitude non mutilante, chaque malade étant responsable de son esthétique et de sa santé.

La technique utilise l'association d'une irradiation de base par télécobalt avec un surdosage d'une part axillaire et mammaire interne par électrons de 10 MeV, d'autre part mammaire (reliquat tumoral) par endocuriethérapie avec irridium 192.

L'irradiation de base se pratique sur une malade en décubitus dorsal, bras en abduction perpendiculaire au thorax; 2 champs tangentiels, mammaire externe et mammaire interne irradient à la dose de 4500 rads en 5 semaines (isodose 90%) le sein et la partie basse des aires lymphatiques, axillaire et mammaire interne. Le niveau supérieur du creux axillaire, l'aire lymphatique sous et sus-claviculaire sont irradiés séparément aux mêmes doses, ainsi que la chaîne mammaire interne. Le traitement de base étant terminé, on pratique les surdosages : 4000 rads sur l'isodose de référence par implantation d'iridium 192 en 1 ou 2 plans d'aiguilles vectrices. Le volume-cible est important et correspond au quart du volume total de la glande environ. Le quadrant considéré reçoit une dose de l'ordre de 8500 rads et l'ensemble de la glande mammaire entre 5000 et 6000 rads. Les surdosages axillaires et mammaires internes comportent l'administration de 1500 rads en cas de N0, de 2500 rads en cas de N1a ou N1b.

Pierquin considère qu'il ne faut jamais traiter par radiothérapie seule, une femme qui n'est pas objectivement consentante, c'est-à-dire au courant de son diagnostic et refusant catégoriquement la chirurgie. Il conseille de faire pratiquer une tumorectomie pour les T1, de ne traiter les T2 que lorsqu'il n'y a pas d'adénopathie palpable dans l'aisselle et d'éviter de traiter par radiothérapie les T3 qu'il faut confier au chirurgien.

Pierquin et ses collaborateurs ont accumulé une grande expérience en ce domaine mais ils font preuve d'un optimisme très prudent. En effet, ils pensent qu'une vulgarisation de ces méthodes entraîne son utilisation par des équipes moins entraînées, d'où les risques accrus de complications ou d'échecs. En 1971, un hebdomadaire féminin avait publié un grand reportage illustré sur Pierquin et sa technique de traitement conservateur du cancer du sein. Il avait été la victime de journalistes en quête de sensationnel, et à l'époque, cet article avait suscité une très grande colère dans le corps médical. Quand on le relit aujourd'hui, il est parfaitement acceptable par les spécialistes du cancer du sein, à quelques petites retouches près.

Calle 15, 16, 17, 19, 20, l'actuel directeur de la Fondation Curie à Paris, est l'un des meilleurs connaisseurs de la technique de traitement du cancer du sein par irradiation exclusive. Il conseille l'association tumorectomie-radiothérapie pour des tumeurs unifocales, non évolutives, ne dé-

passant pas 3 cm de diamètre, sans adénopathie axillaire palpable. Il est essentiel que la radiothérapie ne s'adresse qu'à des lésions mammaires et ganglionnaires infracliniques pour que les doses appliquées restent modérées (4500 à 5000 rads sur les grands volumes avec surdosage limité de 1500 à 2000 rads) pour qu'on puisse éviter toute complication grave. De ce fait, les résultats esthétiques sont tout à fait satisfaisants si on exclut les quelques cas de télangiectasies.

Depuis une dizaine d'années, plusieurs travaux ont été publiés ^{31, 42, 47, 53, 74, 75, 86, 94, 79} sur les résultats de l'association tumorectomie-radiothérapie, mais mis à part ce qu'on fait Calle, Pierquin et Mustakallio, cette modalité thérapeutique n'a pas été appliquée de manière systématique.

Note sur les essais thérapeutiques actuels

Nous avons déjà décrit plus haut l'essai thérapeutique du Guy's Hospital de Londres dont les résultats ont été publiés par Atkins en 1972 ⁵ et Hayward ⁴⁵ en 1974.

Nous décrirons brièvement quelques essais thérapeutiques actuellement en cours dont on ne peut encore dégager les résultats, même préliminaires, en raison du manque de recul.

En avril 1976, le National Surgical Adjuvant Breast Project a commencé un essai aux USA dans le but d'étudier la valeur de la chirurgie limitée avec ou sans radiothérapie par rapport à la chirurgie radicale.

Les malades T1 T2 N1 Mo sont randomisées en 3 catégories, l'une traitée par mastectomie totale et curage axillaire, l'autre traitée par segmentectomie et curage axillaire; dans la 3ème catégorie, on ajoute une radiothérapie de 5000 rads en 5 semaines sur le sein opéré. Les malades avec des ganglions axillaires positifs reçoivent une chimiothérapie.

On peut encore citer l'essai thérapeutique conduit à Villejuif et dans quelques autres centres, l'essai de l'Académie des Sciences de Moscou, celui de Toronto, celui de Milan (Veronesi et coll. ^{90, 91}) qui comparent la chirurgie radicale avec la chirurgie limitée suivie de radiothérapie.

Il faut bien dire que chez nous, il est impossible dans une même institution de faire un essai thérapeutique contrôlé avec randomisation de ce type. En effet, les femmes atteintes de petit cancer du sein, sachant que le mode de traitement sera tiré au sort, refuseront la chirurgie radicale la plupart du temps et voudront avoir une chirurgie plus limitée même si elle est suivie d'une radiothérapie prolongée. Pour cette raison, si un essai est envisagé, il faudra comparer la mastectomie partielle suivie de radiothérapie faite dans quelques instituts, avec la chirurgie radicale faite dans des lieux géographiquement bien différents.

CONCLUSIONS

Nous avons décrit 67 cas de cancer du sein suivis au Centre de radiothérapie entre 1966 et 1977 et traités avec une visée conservatrice. Dans plus de la moitié des cas, c'est la malade elle-même qui a refusé la mutilation. Le traitement fait selon les règles, c'est-à-dire après planification préalable, n'a été pratiqué que dans 7 cas. Dans tous les autres cas, le mode de traitement a été décidé soit par décision unilatérale de la malade, soit par le médecin traitant surpris par le résultat histologique d'une lésion qu'il croyait bénigne et qu'il avait enlevée de manière trop économique. C'est dire que la radiothérapie a rarement été faite dans des conditions idéales; on a ainsi l'explication des récidives locales qu'on trouve dans 25% des cas (soit dans le sein, soit dans l'aisselle); la chirurgie de rattrapage a toujours été possible et les décès sont dus à des métastases généralisées (12 cas).

Comme on le voit, la radiothérapie après tumorectomie (62 cas) est un traitement tout à fait satisfaisant quand la tumeur est petite; s'il y a une récidive loco-régionale (axillaire) une chirurgie est toujours possible. Il ne semble pas que l'évolution de la maladie soit influencée par le traitement local si on se rapporte à nos cas, mais ils sont évidemment trop peu nombreux pour en tirer une vérité statistique.

La radiothérapie s'est développée bien souvent en opposition avec la chirurgie; le radiothérapeute recevait les laissées pour compte de la chirurgie. Quand l'intervention était impossible en raison de l'étendue de la maladie, on faisait des "rayons", avec des résultats bien décevants, d'où la triste réputation de la radiothérapie dans de larges couches de la population. Un des domaines où cette attitude s'est maintenue, et à juste titre en raison de la qualité des résultats, est le cancer du col utérin; opéré au stade précoce, il est traité par radiothérapie dès que la tumeur a dépassé le col. En raison de la configuration anatomique permettant des surdosages par curiethérapie après une irradiation pelvienne par voie transcutanée, le taux de guérison par radiothérapie exclusive est de 60% dans les stades II et de 40% dans les stades III.

Le traitement du cancer du sein a constitué depuis longtemps une des activités principales du radiothérapeute : traitement en général post-opératoire, destiné à prévenir les récidives loco-régionales. Le dogme du Halsted a été peu à peu ébranlé quand on a étudié de plus près la survie des malades. On sait actuellement qu'une partie seulement des malades

voit sa survie modifiée par la thérapeutique. Si par contre, on étudie les résultats du traitement du point de vue du contrôle loco-régional, il est clair que si on ne pratique que la chirurgie, le Halsted est supérieur au Patey qui est lui-même supérieur à la mastectomie simple. Ces deux techniques chirurgicales, associées à la radiothérapie, sont équivalentes au Halsted.

Un des grands progrès de la radiothérapie de ces dernières années a été de montrer qu'elle est d'autant plus efficace que le nombre de cellules tumorales est petit; au stade infraclinique, le cancer est stérilisé à 90% avec des doses de 4500 à 5000 rads, donc tout à fait épargnantes pour les tissus sains. Le traitement idéal combinera chirurgie (ablation de la partie macroscopique de la tumeur) et radiothérapie (éradication des reliquats infracliniques du lit tumoral et des aires ganglionnaires). Le cancer du sein en offre un exemple typique.

Le but du traitement conservateur du cancer du sein est de respecter l'anatomie normale de la femme et de ne pas laisser des séquelles tissulaires désagréables. La tumorectomie ne peut donc s'adresser qu'à des lésions de petite taille; plus grandes, elles obligeraient à l'ablation d'une grande portion du sein, dont tout l'intérêt esthétique disparaît.

Pourquoi faire une ablation des ganglions axillaires ? Si les ganglions sont palpables, ils ne seront pas stérilisés par des doses modérées. S'ils ne sont pas palpables, ils sont cependant positifs dans 30% des cas, et il est intéressant du point de vue pronostic, de connaître leur status histologique afin de décider éventuellement d'un traitement complémentaire par voie générale. Il est vraisemblable que la radiothérapie après tumorectomie, dans l'état actuel des traitements chimiothérapiques dits adjuvants (1978), peut se faire sans curage ganglionnaire axillaire si les ganglions sont cliniquement négatifs : le contrôle local et la survie ne seront pas modifiés.

L'inconvénient du curage axillaire avant radiothérapie réside dans le fait que le risque existe de gros bras, après 5000 ou 6000 rads. Ce risque n'est pas très élevé (10 à 20%), mais n'est pas négligeable. Nous devons attirer l'attention du chirurgien sur ce point pour qu'il se contente d'un prélèvement modérément agressif du creux axillaire, sinon les risques sont réels; ou, en cas de négativité complète du creux axillaire, il faudrait renoncer à son irradiation.

Ne pourrait-on pas, en cas de négativité du creux axillaire, pour les tumeurs externes, renoncer à la radiothérapie complémentaire sur le sein ? Ce qui la justifie, c'est la présence, dans un sein tumoral, de foyers microscopiques pluricentriques dans 30 à 60% des cas suivant les auteurs. Ce sont les foyers potentiels de récidives ultérieures. Si on décide de renoncer à la radiothérapie complémentaire après tumorectomie, il faut surveil-

ler étroitement la malade par la palpation, la mammographie ou la thermographie afin de mettre en évidence dès que possible une récurrence.

Il serait exagéré de dire que la radiothérapie après tumorectomie représente le traitement idéal du petit cancer du sein; chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients. Devant le développement des moyens d'information en médecine, on a le droit et même le devoir d'exposer le problème du petit cancer du sein à toute femme concernée; elle doit participer en toute connaissance de cause à la décision thérapeutique : chirurgie radicale, simple, expéditive mais mutilante ou bien tumorectomie suivie de radiothérapie (durant 6 semaines, risque de gros bras, surveillance ultérieure étroite).

Dans l'état actuel des choses, c'est l'attitude qui nous semble la plus juste, à condition de pouvoir offrir à la malade les meilleures conditions techniques d'irradiation, ce qui est loin d'être réalisé partout.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAIR F.E. : Role of surgery and irradiation in cancer of the breast. *Jama*, 121 : 553, 1943.
2. ADAIR F.E., BERG J., JOUBERT L., ROBBINS G.F. : Long-term follow-up of the breast cancer patients. 30 years report. *Cancer*, 33 : 1145, 1974.
3. AMALRIC R., SANTAMARIA F., ROBERT F., ALTSCHULER C. : Radiothérapie curative seule des cancers du sein opérables. Techniques. Résultats à 5 et 10 ans. Indications. *Méd. & Hyg.* 36 : 4163-4138, 1978.
4. ATKINS H., HAYWARD J.L., KLUGMANN D.J., WAYNE A.B. : Treatment of early breast cancer : a report after ten years of clinical trial. *Brit. Med. J.* 2 : 423-429, 1972.
5. ATKINSON & FLEMING : *Medic. J. of Australia*, 1 : 281, 1961.
6. BACLESSE F. : La roentgenthérapie seule employée dans le traitement des cancers du sein opérables et inopérables. *J. Radiol.* 30 : 323-328, 1949.
7. BACLESSE F. : Roentgen therapy alone in the cancer of the breast. *Acta Un. Int. Cancer*, 15 : 1023-26, 1959.
8. BACLESSE F., ENNUYER A., CHEGUILLAUME J. : Est-on autorisé à pratiquer une tumorectomie simple suivie de radiothérapie en cas de tumeur mammaire ? *J. Radiol. Electr.*, 41 : 137, 1960.
9. BACLESSE F., NEZELOF C., VILDE F. : Cancer du sein. Association cobaltothérapie à hautes doses-chirurgie. Confrontation des résultats histologiques, cliniques et évolutifs à propos de 105 cas. *Europ. J. Ca.*, 5 : 219-229, 1969.
10. BACLESSE F. : 5 years results in 431 breast cancer treated solely by roentgen rays. *Am. Surg.*, 161 : 103-104, 1965.
11. BONADONNA G., ROSSI A., PINUCCIA Valagussa, BANFI A., VERONESI U. : The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes. *Cancer*, 39 : 2904-2915, 1977.
12. BONADONNA G. : Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *New Engl. J. of Med.*, 294 : 405-410, 1976.
13. BRESSO C., HAMONET C., GANA A. : Traitement par la rééducation fonctionnelle des séquelles des cancers du sein. *Concours Médicale*, 5523, 1976.
14. BROWN St., KRAMER S., BRADY L. : Primary irradiation of stage I et II adénocarcinome of the breast. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2 : 1145-1148, 1977.
15. CALLE R., PILLERON J.P., SCHLIENGER P. : Tumorectomie et cobaltothérapie des épithéliomas du sein. Conservative treatment of breast cancer. *Symp. Int. Strasbourg*, 259, 1972.
16. CALLE R., PILLERON J.P., SCHLIENGER P. : Thérapeutique à visée conservatrice des épithéliomas mammaires. *Bul. d. Ca.*, 60 : 217-234, 1973.
17. CALLE R., FLETCHER G.H., PIERQUIN B. : Les bases de la radiothérapie curative des épithéliomas mammaires. *J. Radiol. Electr.*, 54 : 929-938, 1973.
18. CALLE R., SCHLIENGER P., VILCOQ J.R. : Séquelles et complications secondaires à l'irradiation exclusive des épithéliomas mammaires. *Ste française de Radiol. Med.*, 813-814, 1974.

19. CALLE R., SCHLIENGER P., VILCOQ J.R. : Place et limites des thérapeutiques à visée conservatrice des épithéliomas mammaires. Résultat à 10 ans. *Bul. d. Ca.*, 64 : 633-648, 1977.
20. CALLE R., LACOUR J., PETIT J.Y., LASSER Ph., CONTESSO G., SARRAZIN D. : Mastectomie radicale et modifiée dans le traitement du cancer du sein. Indication et résultats. *Bul. d. Ca.*, 64 : 593-602, 1977.
21. CHASSAGNE D. : Radiolésions tardives. *Soc. franç. d. Radiol. Méd.*, 798-804, 1974.
22. COPE O., CHIU-CHEN Wang., SCHULZ M. : Breast cancer considered : the rational for radiation therapy without mastectomy. *Trans. New England Surg. Soc.*, oct. 1967.
23. COPE O., CHIU-CHEN Wang., SCHULZ M., CASTELMAN B., LONG J., SCHIER W.D., ANN CHU., CHIU-AN Wang. : Limited surgical therapy for cancer of the breast. 56th meeting of New Engl. Surg. Soc., Portsmouth, New Hampshire, sept. 1975 (reprint : Cope O., Massachusettes General Hospital, Boston).
24. CRILE G. Jr. : Results of simplified treatment in breast cancer. *Surg. Gyn. Obst.*, 118 : 517, 1964.
25. CRILE G. Jr. : treatment of breast cancer by local excision. *Amer. J. Surg.* 109 : 400, 1965.
26. CRILE G., HOERR S.O. : Results of treatment of breast cancer by local excision. *Surg. Gyn. Obst.*, 132 : 780, 1971.
27. CRILE G. Jr. : The case for local excision of breast cancer in selected cases. *The Lancet*, saturday 11 March 1972.
28. CRILE G. Jr., ESSELSTYN C.B., HERMANN R.E., HOERR S.O. : Partial mastectomy for carcinoma of the breast. *Surg. Gyn. Obst.*, 136 : 929, 1973.
29. CRILE G. Jr. : Management of breast cancer limited mastectomy. *Jama*, 230 : 95, 1974.
30. DALE M. : Résultats de la radiothérapie radicale des cancers du sein. Centre Hospitalo-universitaire, Strasbourg, direction M. Gros. *Schw. Med. Wochenschr.* 107 : 1002-1005, 1977.
31. DELOUCHE G., BOUCHER-LABORDERIE J., PICARD J.D., LE HOUEROU F., BACHELOT F., GETS J. : Conservative treatment of breast cancer. *Symp. Int. Strasbourg*, 207, 1972.
32. DE WINTER J.G. : Early breast cancer treated by biopsy-excision and radio-therapy. 4th Int. Congr. Radiol. Munich, Thieme, vol. 1 : 781-782, 1961.
33. DRAGON V. : Problèmes techniques de la radiothérapie seule dans le traitement curatif des cancers du sein. *Centre Hosp. Univers.*, Lausanne, 1977.
34. DURAND J.C., PILLERON J.P. : Cancer du sein, exérèse limitée suivie d'irradiation. *Bul. d. Ca.*, 64 : 611-618, 1977.
35. FARROW J.H., FRACCHIA A., ROBBINS G.F., EL CASTRO. : Simple excision or biopsy plus radiation therapy as the primary treatment for potentially curable cancer of the breast. *Cancer*, 28 : 1195-1201, 1971.
36. FLETCHER G.H. : Irradiation after wedge excision. *Textbook of radiotherapy*, Philadelphia, p. 479, 1973.
37. FLETCHER G.H., MONTAGUE E., NELSON A.J. : Combination of conservative surgery and irradiation for cancer of the breast. *Am. J. Roent.*, 126 : 216-222, 1976.

38. FRISCHBIER J.J., LOHBECK H.V. : Die Strahlenbehandlung des Mammakarzinomes im Stadium I. Strahlentherapie 147 : 365, 1974.
39. GHOSSEIN N.A., STACEY P., ALPERT S., AGER Ph., VASUDEVASTRI : Local control of breast cancer with tumorectomy plus radiotherapy or radiotherapy alone. Radiology 121 : 455-459, 1976.
40. GIRARD A., LAVERDIERE J. : Le rôle de la radiothérapie dans le traitement à but curatif du cancer du sein. Vie médic. au Canada français, 5 : 1274-1277, 1976.
41. GROS G. : Massive dose curiethrapy in non mutilating treatment of breast cancer. Presse Méd. 79 : 1935, 1971.
42. GROS C. : Thérapeutiques non mutilantes des cancers du sein. Symp. Int. Strasbourg, Masson & Cie. 1974.
43. HAAGENSEN C.D. : Is radical mastectomy the optimal procedure for early breast cancer ? J. Amer. Med. Ass. 739 : 199-210, 1967.
44. HAYWARD J. : Wide excision or radical mastectomy in the treatment of early breast cancer. Symp. Int. Strasbourg, 112-243, 1972.
45. HAYWARD J. : The conservative treatment of early breast cancer. Cancer, 33 : 593, 1974.
46. HAYWARD J. : Conservative surgery in the treatment of early breast cancer. Br. J. Surg., 61 : 776, 1974.
47. HELLMANN S., WEBER E. : Radiation as primary treatment for local control of breast carcinoma. Jama, 234 : 608-611, 1975.
48. HOERR S.O. : Local excision for carcinoma of the breast, its possible use in special situations. Am. J. Surg., 109 : 399, 1965.
49. KEYNES G. : Treatment of primary carcinoma of the breast with radium. Acta radiol., 10 : 393-401, 1929.
50. KEYNES G. : Conservative treatment of cancer of the breast. Br. Med. J., 643-647, 1937.
51. LEVENE M.B., HARRIS J.R., HELLMANN S. : treatment of carcinoma of the breast by radiation therapy. Cancer, 39 : 2840-2845, 1977.
52. LEVENE M. : Interstitial therapy of breast cancer. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 2 : 1157-1161, 1977.
53. MAISIN H., BRAEKER G., KEUSTERS J., WAMBERSIE A. : Intérêt composé de la curiethérapie et l'association chirurgie-radiothérapie dans le traitement du cancer du sein opérable au stade I et II. Symp. Int. Strasbourg, 154-155, 1972.
54. MILLION RODNEY R. : Segmental mastectomy plus radiation therapy for stage I cancer of the breast. Am. J. of Clin. Pathology, 64 : 767-773, 1975.
55. MUSTAKALLIO S. : Treatment of breast cancer by tumor extirpation and roentgen therapy instead of radical operation. J. Fac. Radiol., 6 : 23, 1954.
56. MUSTAKALLIO S. : Scand. J. Clin. Lab. Invest., 19 : 109, 1967.
57. MUSTAKALLIO S. : Conservative treatment of breast carcinoma. Symp. Int. Strasbourg, 1972. (ed. Masson, 235, 1974).
58. MUSTAKALLIO S. : Conservative treatment of breast carcinoma. Review of 25 years follow-up. Clin. Radiol., 23 : 110-116, 1972.
59. NELSON A.J., MONTAGUE E.D. : Resectable localized breast cancer. The rationale for combined surgery and irradiation. Jama, 231 : 189, 1975.

60. Conservative treatment of early breast cancer by tumorectomy and irradiation. Current concepts in breast cancer and tumor immunology. Proc. San Francisco Cancer Symposium, p. 117, 1973.
61. PETERS V. : Wedge resection and irradiation in effective treatment in early breast cancer. J. Am. Med. Ass., 200 : 2, 144-145, 1967.
62. PETERS V. : Radiation therapy in the management of breast cancer. 6th Nat. Cancer Conference, Denver, 163-174, 1968.
63. PETERS V. : The role of local excision and radiation in early breast cancer. Br. Cancer Early & Late, Chicago, Yearbook Med. Publ., 171, 1970.
64. PETERS V. : Wedge resection with or without radiation in early breast cancer. Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys., 2 : 1151-1156, 1977.
65. PIERQUIN B., BAILLET F., WILSON F. : Radiation therapy in the management of primary breast cancer. Am. J. Roentgen., 127 : 645-648, 1976.
66. PIERQUIN B., MUELLER W., BAILLET F., MAYLIN C., RAYNAL M., OTMEZGUINE Y. : Radiothérapie radicale des cancers du sein. Bul. d. Ca., 64, 4 : 649-658, 1977.
67. PILLERON J.P., CALLE R., SCHLIENGER P., DURAND J.C. : Chirurgie des épithéliomes mammaires après cobaltothérapie à intention curative. Bul. d. Ca. 56, 4 : 467-482, 1969.
68. PILLERON J.P., DURAND J.C. : Chirurgie des échecs des thérapeutiques non mutilantes du cancer du sein. Conservative treatment of breast cancer. Symp. Int. Strasbourg, p. 233, 1972.
69. PILLERON J.P., MONTHARBON J.F., INGELS J., GERARD J.P., BOISSON M. : L'association tumorectomie-irradiation dans le traitement du cancer du sein. Conservative treatment of breast cancer. Symp. Int. Strasbourg, p. 255, 1972.
70. PORRIT A. : Early carcinoma of the breast. Br. J. Surgery, 51 : 214, 1964.
71. PROSNITZ L.R., GOLDENBERG I. : Radiation therapy as primary treatment for early stage carcinoma of the breast. Cancer, 35 : 1587-1596, 1975.
72. PROSNITZ L.R., GOLDENBERG I. : Radiation therapy as initial treatment for early stage cancer of the breast without mastectomy. Cancer, 39 : 917, 1977.
73. RISSANEN P.M. : A comparison of conservative and radical surgery combined with radiotherapy in the treatment of stage I carcinoma of the breast. Br. J. Radiol., 42 : 423-426, 1969.
74. RISSANEN P.M., HOLSTI P. : Further comparison of conservative and radical surgery combined with radiotherapy in the treatment of stage I carcinoma of the breast. Conservative treatment of breast cancer. Symp. Int. Strasbourg, p. 279, 1972.
75. RISSANEN P.M. : Vergleich zwischen konservativer und radikaler Chirurgie, kombiniert mit Strahlentherapie bei der Behandlung des Brustkrebses im Stadium I. Strahlentherapie 147 : 37, 1974.
76. RIGBY-JONES P. : Cancer of the breast treated by local excision of the tumor and radical radiotherapy. Paper read at the IX. Int. Comp. of Radiol. Electr. Med. Nucl., 52 : 750-753, 1971.
77. SARRAZIN D., ATTIA A. : Conservative treatment of breast cancer by telecobalt alone or associated with tumorectomy or interstitial curietherapy. J. Radiol. Electr. Med. Nucl., 52 : 750-753, 1971.
78. SARRAZIN D., FONTAINE F., MOURIESSE H. : La complication de la radiothérapie du cancer du sein. Soc. française de Radiol. Méd., 805-812, 1974.

79. SIMON S., DANCOT H., FEREMANS W. : Le traitement du cancer du sein au stade I par radiothérapie exclusive précédée de tumorectomie simple. Etude de l'évolution des méthodes et leurs résultats. *Acta Chir. Belg.*, 69 : 348, 1970.
80. SMITH I.H. : Cobalt-60 teletherapy, Harper and Row, New York, 1964.
81. SPITALIER J.M., AMALRIC, CLEMENT R., SANTAMARIE F., ROUX G., PALLET J. : Results of the conservative treatment of operable mammary carcinoma with curative cesium therapy. *J. Radiol. Electr. Med. Nucl.*, 52 : 876, 1971.
82. SPITALIER J.M., BRANDONE H., Ayme Y., POLLET J.F., AMALRIC R. : Amputation du sein de nécessité après césiumthérapie curative. Conservative treatment of breast cancer. *Symp. Int. Strasbourg*, p. 132, 1972.
83. SPITALIER J.M. : Bei Mamma-ca primar radiotherapie. *Med. Tribune* 38, sept. 1977.
84. SPITALIER J.M., BRANDONE H., Ayme Y., AMALRIC R., SANTAMARIA F., SEIGLE S. : Cesiumtherapy of breast cancer. A five year report on 400 consecutive patients. *Radiol. Oncol. Biol. Phys.*, 2 : 34, 1977.
85. SPITALIER J.M., BRANDONE H., Ayme Y., POLLET J.F. : Chirurgie conservatrice première et irradiation des cancers du sein. *Techniques. Résultats de 5 et 10 ans. Indications. Med. & Hyg.* 36 : 4133-4135, 1978.
86. SPOJLAR M. : The treatment of small localized carcinoma of the breast with surgical removal of the tumor and radical implantation of radium. *Radiobiol. Radiothérapie*, 11 : 235, 1970.
87. TAYLOR H., BAKER R., FORTT R.W., HERMON-TAYLOR J. : Sector mastectomy in selected cases of breast cancer. *Br. J. Surg.* 58 : 161, 1971.
88. TURPIN J., GOFFIN J.C., PIRON A., HENRY J. : La radiothérapie loco-régionale seule dans le cancer du sein. *Conservative treatment of breast cancer. Symp. Int. Strasbourg*, 1972.
89. VERAGUTH P. : La contribution de la radiothérapie dans le traitement loco-régional du cancer du sein. *Schweiz. med. Wschr.*, 107, 28 : 997, 1977.
90. VERONESI U. : Konservative oder radikale Operation. *Schw. Krebsstagung*, Lugano, 1976, *Med. Tribune* No 15, avril 77, p. 22.
91. VERONESI U., SACCOZI R., GRECO M., LUINI A., SULTAN L. : Traitement conservatif du cancer du sein. *Bul. d. Ca.*, 64, 4 : 619-626, 1977.
92. WALLNER P., BRADY L., LOUGHEAD J., MATSUMOTO T., ANTONIADES J., PRASAVINICHA S., GLASSBURN J., ASBELL S., DAMSKER J. : Subtotal mastectomy and radiation therapy in the definitive management of localized breast malignancy. *Am. J. Roentg.*, 127 : 505-507, 1976.
93. WISE L., MASON A.Y., ACKERMANN L.V. : Local excision and irradiation. An alternative method for the treatment of early mammary cancer. *Am. Surg.* 174 : 391-401, 1971.
94. ZUCALI R. : Radiotherapy of breast cancer in early stages. *Tumori* 60 : 279, 1974.

